

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



553120

(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/091605 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/397, 31/40,  
31/4025, 31/435, 31/4525, 31/4535, A61P 9/10, 27/02 //  
C07D 205/04, 207/10, 211/36, 405/12, 409/12

Akihito) [JP/JP]; 〒9318324 富山県富山市豊城町 6 -  
1 2 Toyama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005355

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 15 日 (15.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-112539 2003 年 4 月 17 日 (17.04.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿三丁目 2 番  
5 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 木村 龍生  
(KIMURA, Tatsuo) [JP/JP]; 〒9300898 富山県富山市桜谷みどり町 2 - 2 6 Toyama (JP). 岩上 登  
(IWAKAMI, Noboru) [JP/JP]; 〒9330847 富山県高岡市千石町 3 - 2 0 Toyama (JP). 齋藤 昭人 (SAITOH,

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

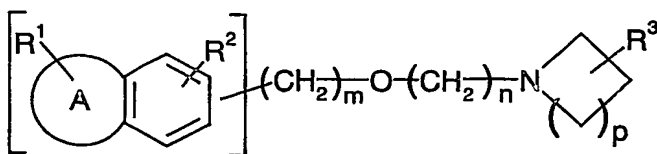
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE/REMEDY FOR RETINAL NERVE DISEASES CONTAINING ALKYL ETHER DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: アルキルエーテル誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患の予防・治療剤



[ 1 ]

(57) Abstract: An alkyl ether derivative represented by the following general formula [1] or its salt: wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent each a substituent such as hydrogen, halogeno or alkyl; R<sup>3</sup> represents alkylamino, amino or hydroxyl; the

ring A represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle or a benzene ring; m and n are each an integer of from 1 to 6; and p is an integer of from 1 to 3; shows an effect of protecting retinal nerve cells and, therefore, is useful as a preventive and/or a remedy for retinal nerve diseases such as glaucoma, diabetic retinopathy, retinal artery obstruction, retinal venous obstruction, macular degeneration and retinopathy of prematurity.

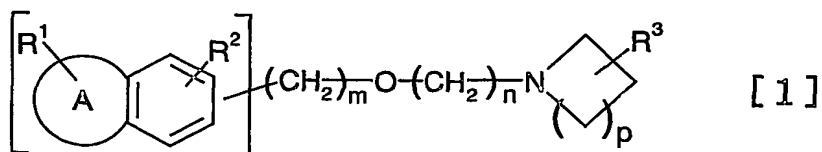
/ 続 葉 有 /

WO 2004/091605 A1



(57) 要約:

次の一般式 [1]



「式中、 $R^1$ および $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基などの置換基； $R^3$ は、アルキルアミノ基、アミノ基またはヒドロキシル基；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環； $m$ および $n$ は、1～6の整数； $p$ は、1～3の整数。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩は、網膜神経細胞保護作用を示すことから緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症、未熟児網膜症などの網膜神経疾患の予防および／または治療剤として有用である。

## 明細書

アルキルエーテル誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患の予防・治療剤

## 技術分野

- 5 本発明は、新規なアルキルエーテル誘導体またはその塩を有効成分とする網膜神経疾患の予防および／または治療剤に関する。

## 背景技術

- 網膜は、光受容組織として眼球壁の内面にあり、網膜に病変があれば視力が低下し失明に至ることもある。網膜は、大きく分けて感覚網膜と網膜色素上皮からなる。そして、感覚網膜は 9 層に分けられ、一次ニューロンの視細胞、二次ニューロンの双極細胞、三次ニューロンの神経節細胞などで構成される（標準眼科学、第 7 版、103～107 頁、医学書院、1998 年）。
- 10

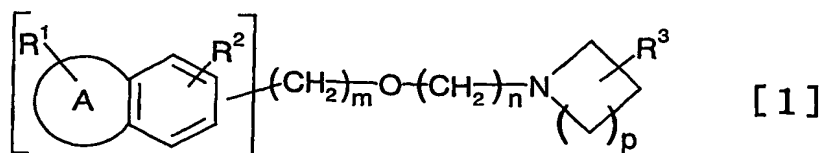
- 網膜疾患には、その病因、発症様式により様々なものがあり、例えば、網膜神経が障害される疾患として、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症および未熟児網膜症などがある。
- 15

- 網膜神経の障害には、網膜神経細胞の細胞死が深く関与していると考えられており、その要素としてアポトーシス、グルタミン酸神経毒性、神経栄養因子欠乏、ミトコンドリア異常、カスパーゼ活性化、一酸化窒素、自己免疫などの可能性が指摘されている（あたらしい眼科、19(7)、903-912、2002）。そして、例えば、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質による細胞死の抑制の観点から N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗作用を有する化合物について検討されている（特表平 8-506807、スクリップ(Scrip) No. 2229, p13, 1997、同 No. 2307, p10, 1998）。
- 20

- 上記したように網膜神経細胞の細胞死にかかわる要素は様々であり、N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗作用を有する化合物以外に、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症、未熟児網膜症などの治療剤として有用な化合物が求められている。
- 25

## 発明の開示

本発明者らは、以下の一般式〔1〕



[ 1 ]

「式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；R<sup>3</sup>は、置換されていてもよいアルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノまたはヒドロキシル基を；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を；mおよびnは、1～6の整数を；pは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩が、網膜神経細胞保護作用を示すことから網膜神経疾患の予防および／または治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳述する。

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル基などの直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-12</sub>アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基を；アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどのC<sub>2-12</sub>アルケニル基を；低級アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどのC<sub>2-6</sub>アルケニル基を；アルキニル基とは、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニルなどのC<sub>2-6</sub>アルキニル基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、

シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を；アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-12</sub>アルキルオキシ基を；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基を；アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシおよびオクテニルオキシ基などのC<sub>2-12</sub>アルケニルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシおよびヘキセニルオキシ基などのC<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基を；アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどのC<sub>1-12</sub>アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオなどのC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基を；アルアルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアルC<sub>1-6</sub>アルキル基を；アリールチオ基とは、フェニルチオ、ナフチルチオ、インダニルチオおよびインデニルチオ基を；アシル基とは、ホルミル基、アセチル、イソバレリル、プロピオニルおよびピパロイルなどのC<sub>2-12</sub>アルカノイル基、ベンジルカルボニルなどのアルアルキルカルボニル基、ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイル基を；アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなど

の C<sub>1-12</sub> アルキルスルホニル基を；低級アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルまたはペンチルスルホニルなどの C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル基を；

5 アリールスルホニル基とは、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびナフチルスルホニル基などを；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシ

10 またはペンチルスルホニルオキシなどの C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルオキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、フェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシおよびナフチルスルホニルオキシ基などを；アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ

15 およびジブチルアミノなどのモノーまたはジ- C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基を；モノアルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノおよびブチルアミノなどのモノー C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基を；ジアルキルアミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノおよびジブチルアミノなどジ- C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基を；複素環

20 式基とは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニル、イミダゾリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、ピラゾリニル、ピラゾ

25 リジニル、プリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナフ

チル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ  
[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イ  
ソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリル、イソキノ  
5 リル、1,3-ベンゾジオキサニルおよび1,4-ベンゾジオキサニル基など  
の窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ以上の異項原子を  
含む5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；環状アミノ基  
とは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピ  
ペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロキノリル、テトラ  
10 ヒドロイソキノリルおよびイミダゾリジニルなどの該環を形成する異項原子  
として一つ以上の窒素原子を含み、さらに一つ以上の酸素原子または硫黄原子  
を含んでもよい5員、6員もしくは7員環、縮合環または架橋環の環状アミノ  
基を；それぞれ意味する。

A環の5員または6員環の芳香族複素環としては、該環を形成する異項原子  
として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1つ以上の異項原子を  
15 含む複素環、例えば、トリアジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリ  
ジン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾ  
ール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピランなどの5員ま  
たは6員の芳香族複素環が挙げられる。

$R^1$ および $R^2$ におけるアルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキ  
20 シ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルケニル基、  
アルケニルオキシ基、アミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル  
基、カルバモイル基および複素環式基並びに $R^3$ におけるアルキルアミノ基の  
置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリ  
ール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、低級アルキルチオ基、アリ  
ールチオ基、低級アルケニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホ  
25 ニル基、アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されてい  
てもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、アシル基  
および複素環式基などから選ばれる基が挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使

用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ブチルおよび tert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジルおよびビス(4-メトキシフェニル)メチルなどのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、4-ニトロベンゾイルメチル、4-ブロモベンゾイルメチルおよび4-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲン-低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリル-低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシ-低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび tert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

ヒドロキシル基の保護基としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブ



チルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロ  
 ロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-(トリ  
 メチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボ  
 ニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオ  
 5 キシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニ  
 ル、アリルオキシカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、  
 8-キノリルオキシカルボニルおよびS-ベンジルチオカルボニルなどのアル  
 コキシおよびアルキルチオ-カルボニル基；アセチル、ホルミル、クロロア  
 セチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メ  
 10 トキシアセチル、フェノキシアセチル、ピパロイルおよびベンゾイルなどのア  
 シル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメ  
 チルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；プ  
 ロパギルなどの低級アルキニル基；ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-  
 ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アル  
 15 キル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオ  
 ピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオ  
 メチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリ  
 クロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エト  
 キシエチルおよび1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ-  
 20 および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トル  
 エンスルホニルなどの低級アルキル-およびアリール-スルホニル基；並びに  
 トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイ  
 ソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリ  
 ル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなど  
 25 の置換シリル基などが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての  
 基を含み、例えば、メトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカル  
 ボニル、2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエ  
 トキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカ

ルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-プロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメ  
5 トキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基；(モノー、ジー、トリー)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フタロイル、スクシニル、アラニルおよびロイシルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニル  
10 メチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキルもしくはアリールスルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ低級アルキルアミノ低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキ  
15 シー5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘ  
20 キシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリールもしくはジアル低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

25 一般式〔1〕の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、

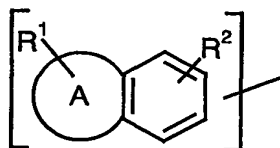
コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

- 5 酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、  
 10 ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

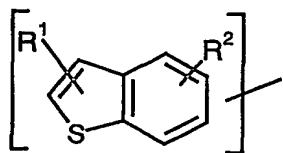
上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

- 15 一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

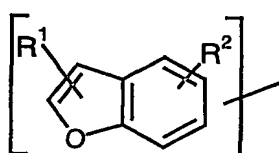
- 本発明の一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩として、好ま  
 20 しいものは、一般式〔1〕における



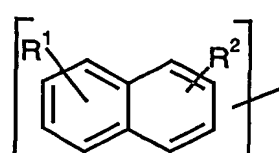
で表される部分が以下のものが挙げられる。



(A)



(B)



(C)

上記の中で、R<sup>1</sup>が、水素原子；R<sup>2</sup>が、水素原子、ハロゲン原子またはアル

コキシ基であるものが好ましいものとして挙げられる。

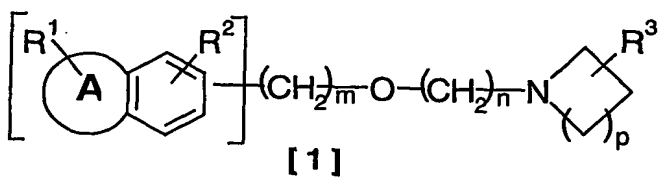
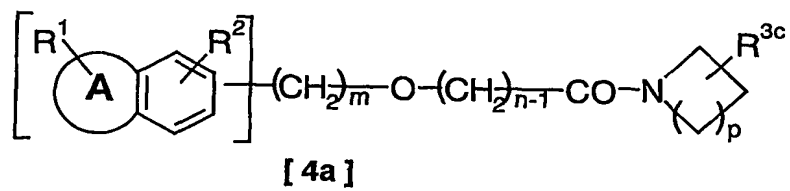
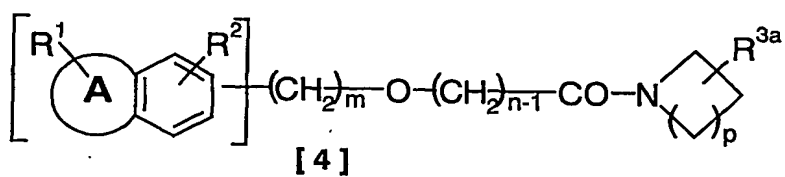
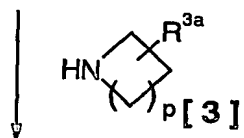
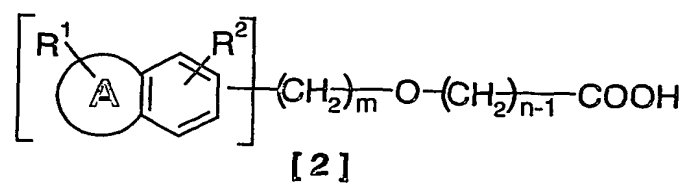
さらに、一般式〔1〕において、 $m = 2$  および  $n = 2 \sim 3$  の整数であるものが好ましく、 $p = 1 \sim 2$  の整数であるものがさらに好ましい化合物として挙げられる。

- 5      最も好ましいのものとして、上記（A）における  $R^1$  および  $R^2$  が水素原子；  
 $R^3$  がヒドロキシル基； $m = 2$ ； $n = 3$ ； $p = 1$  であるものが挙げられる。

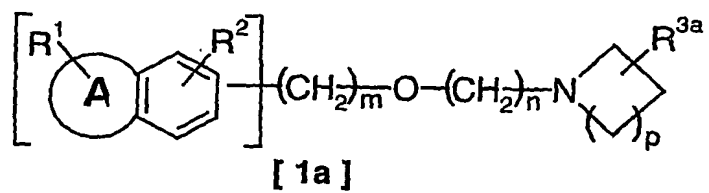
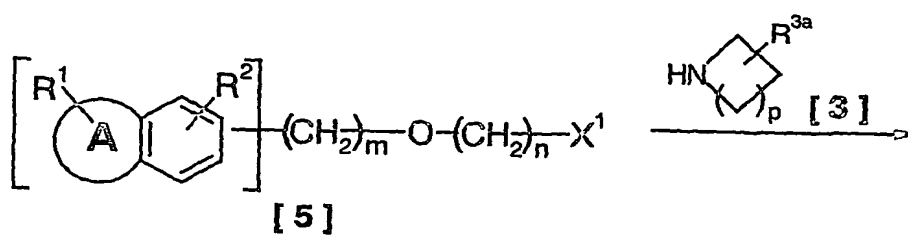
次に、一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩の製造法について説明する。

- 10      一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。

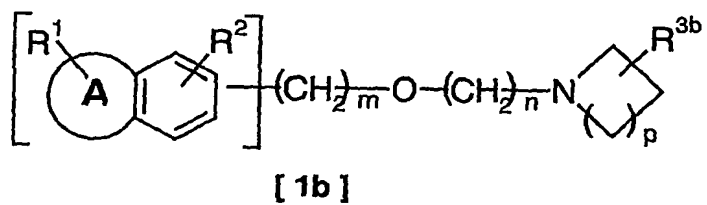
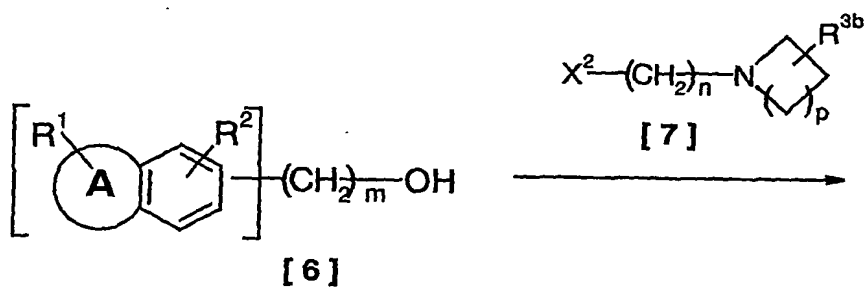
[製造法 1]



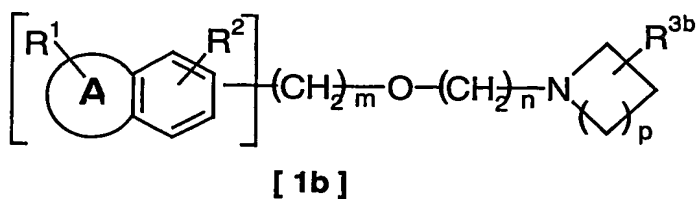
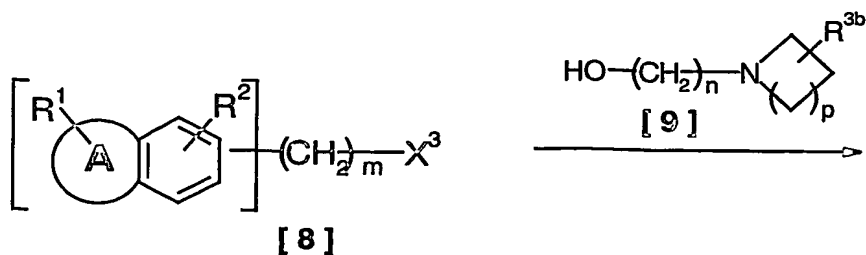
## [製造法 2]



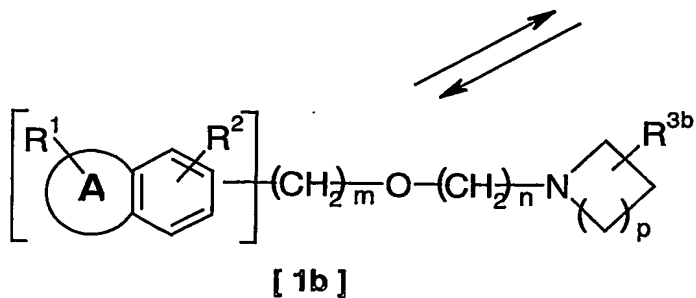
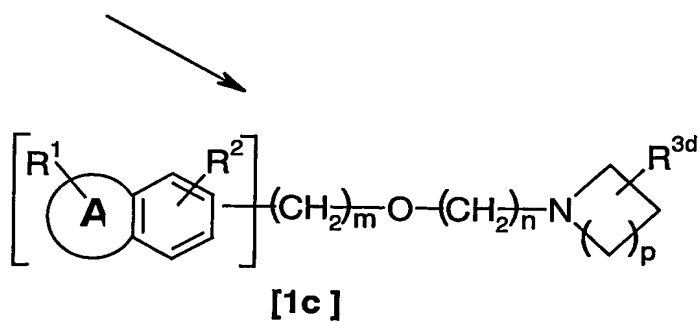
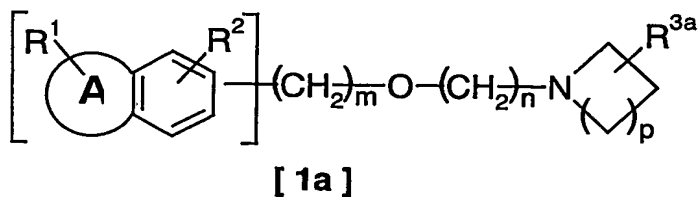
## [製造法 3]



## [製造法 4]



## [製造法 5]



- 5 「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A、 $m$ 、 $n$ および $p$ は、前記したと同様の意味を有し； $R^{3a}$ は、ジアルキルアミノ基、保護されたモノアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を； $R^{3b}$ は、ジアル

キルアミノ基、保護されたモノアルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されたヒドロキシル基を； $R^{3c}$ は、保護されたヒドロキシル基を； $R^{3d}$ は、ジアルキルアミノ基、モノアルキルアミノ基、アミノ基またはヒドロキシル基を； $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は脱離基を、それぞれ示す。」

- 5 脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基およびアリアルスルホニルオキシ基などが挙げられる。

次いで、各製造法について説明する。

〔製造法 1〕

- 10 (1-1) 一般式〔2〕の化合物またはその反応性誘導体に、一般式〔3〕の化合物を反応させることにより、一般式〔4〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第137-173頁、1992年（丸善）に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- 15 一般式〔2〕の化合物の反応性誘導体としては、例えば、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミドおよび活性エステルなどが挙げられる。

一般式〔2〕の化合物を遊離酸の形で使用する場合は、縮合剤の存在下に反応を行うことが好ましい。

- 20 縮合剤としては、例えば、 $N,N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類；塩化チオニルおよびオキサリルクロリドなどのハロゲン化剤；エトキシカルボニルクロライドなどの酸ハロゲン化物；カルボニルジイミダゾールなどの活性アミド化剤；並びにジフェニルリン酸アジドなどのアジド化剤などが挙げられる。

- 25 縮合剤の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～5倍モルである。

この反応で使用する溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなど



のスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

5      この反応は、塩基の存在下に行うことができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび水酸化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

10      塩基の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、0.5倍モル以上用いればよく、好ましくは、1~10倍モルである。

一般式〔3〕の化合物の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1~20倍モルである。

この反応は、通常、-100~200℃、好ましくは、-60~100℃で、10分~  
15      20時間実施すればよい。

得られた一般式〔4〕の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

(1-2) 一般式〔4〕の化合物のR<sup>8a</sup>が、保護されていないヒドロキシル基である場合は、一般式〔4〕の化合物を、通常のヒドロキシル基の保護反応に  
20      付すことにより、一般式〔4a〕の化合物に誘導することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第10-118頁、1991年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons, Inc.)]に記載  
25      されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

このヒドロキシル基の保護反応に用いられる化合物としては、例えば、無水酢酸などの酸無水物；ベンゾイルクロリド、ピバロイルクロリド、メトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリドなどの酸ハロゲン化物；メトキシメチルクロリド、ベンジルオキシメチルクロリド、ベンジルクロリド、ベ

ンジルブロミド、トリチルクロリド、トリエチルシリルクロリドなどのハロゲン化物、安息香酸などの有機カルボン酸化合物、ジメトキシメタンなどのジアルコキシアルキル化合物、2-メトキシプロペン、3,4-ジヒドロ-2H-ピランなどの非環状および環状アルコキシビニル化合物などが挙げられる。

- 5      ヒドロキシル基の保護反応に用いられる化合物の使用量は、一般式〔4〕の化合物に対して、1倍モル以上用いればよく、好ましくは、1～2倍モルである。

酸無水物、酸ハロゲン化物およびハロゲン化物を用いたヒドロキシル基の保護反応は、通常、塩基または脱ハロゲン化剤の存在下に行われ、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、  
10      1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、tert-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が、また、脱ハロゲン化剤としては、酸化銀などの銀化合物が挙げられる。

- 15      有機カルボン酸化合物を用いたヒドロキシル基の保護反応は、脱水剤の存在下に行われ、使用される脱水剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン-ジイソプロピル=アゾジカルボキシレートなどが挙げられる。

また、酸無水物、ジアルコキシアルキル化合物、非環状および環状アルコキシビニル化合物を用いたヒドロキシル基の保護反応は、通常、酸触媒の存在下  
20      に行われ、使用される酸としては、p-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸、塩酸および硫酸などの無機酸、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体などのルイス酸が挙げられる。

- この反応に使用される塩基、脱ハロゲン化剤、脱水剤の使用量は、ヒドロキシル基の保護反応に用いられる化合物に対して、1モル以上用いればよく、好ましくは、1～2倍モルである。また、酸触媒の使用量は、一般式〔4〕の化合物に対して、0.001～10倍モル用いればよく、好ましくは、0.01～1倍モルである。
- 25

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれ

ばよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、通常-100~200℃、好ましくは、-60~100℃で、10分~30時間実施すればよい。

10 また、上記の各製造法において用いられる反応試薬または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

得られた一般式〔4 a〕の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

15 (1-3) 一般式〔4〕または一般式〔4 a〕の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式〔1〕の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29-244頁、1977年（丸善）に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

20 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；並びにメタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

25 還元剤としては、例えば、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム類；並びにジボラン、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体および水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素類が挙げられる。

還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用する場合は、三フッ化ホウ素、

三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体、などのルイス酸の存在下に反応を行うのが好ましい。

還元剤の使用量は、一般式〔4〕または一般式〔4 a〕の化合物に対して、0.2 倍モル以上用いればよく、好ましくは、0.5～10 倍モルである。

- 5     ルイス酸の使用量は、還元剤に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、4/3～2 倍モルである。

この反応は、通常－50～200℃、好ましくは、0～110℃で、10 分～20 時間実施すればよい。

〔製造法 2〕

- 10     塩基の存在下または非存在下、一般式〔5〕の化合物に、一般式〔3〕の化合物を反応させることにより、一般式〔1 a〕の化合物を製造することができる。

- 15     この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

- 20     必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデクー7-エン（DBU）、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび水酸化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

- 25     塩基の使用量は、一般式〔5〕の化合物に対して、0.5 倍モル以上用いればよく、好ましくは、1～20 倍モルである。

また、この反応は、触媒の存在下に行うこともできる。

触媒としては、例えば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

触媒の使用量は、一般式〔5〕の化合物に対して、0.01～10 倍モル用いればよく、好ましくは、0.1～1 倍モルである。

一般式〔3〕の化合物の使用量は、一般式〔5〕の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20 倍モルである。

- 5     この反応は、通常、0～200℃、好ましくは、20～150℃で、10 分～20 時間実施すればよい。

また、上記の各製造法において用いられる反応試薬または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

〔製造法 3〕

- 10     塩基の存在下、一般式〔6〕の化合物に、一般式〔7〕の化合物を反応させることにより、一般式〔1 b〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロンのレターズ (Tetrahedron Letters)、第 38 巻、第 3251-3254 頁、1975 年および新実験化学講座、第 14 巻、[I]、日本化学会編、第 567-611 頁、1977 年（丸善）に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- 15     載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび tert-ブトキシカリウムなどが挙げられる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

- 20     この反応は、触媒の存在下または非存在下で行うことができる。
- 25     使用される触媒としては、通常知られている 4 級アンモニウム塩の相間移動触媒が挙げられ、好ましくは、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウムおよび臭化テトラ-n-ブチルアンモニウムなどが挙げられる。

この反応において、一般式〔7〕の化合物および塩基の使用量は、一般式〔6〕の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20

倍モルである。触媒の量は、0.001～1 倍モルである。

この反応は、通常、 $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ で、10 分～20 時間実施すればよい。

〔製造法 4〕

- 5 塩基の存在下または非存在下、一般式〔8〕の化合物に、一般式〔9〕の化合物を反応させることにより、一般式〔1 b〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 3 と同様の方法で実施すればよい。

〔製造法 5〕

- 10 (5-1) 一般式〔1 a〕の化合物または一般式〔1 b〕の化合物を通常の脱保護反応に付すことにより、一般式〔1 c〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第 10-118 頁および第 309-405 頁、1991 年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons, Inc.)]に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- 15 この脱保護反応は、例えば、酸あるいは塩基存在下の加水分解およびエステル交換反応、酸触媒下の置換および脱離反応、金属触媒下の加水素分解などの条件下で実施され、使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水素化ナトリウムなどの無機塩基が、酸としては、p-トル  
20 エンスルホン酸などの有機スルホン酸、ギ酸、酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸、塩酸および硫酸などの無機酸、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体などのルイス酸が、金属触媒としては、例えば、白金、パラジウム、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどの遷移金属類が挙げられる。  
25

この反応に使用される塩基は、一般式〔1 a〕または〔1 b〕の化合物に対して、1 モル以上用いればよく、好ましくは、1～5 倍モルである。酸の使用量は、一般式〔1 a〕または〔1 b〕の化合物に対して、1 倍モル以上用いればよく、好ましくは、1.1～100 倍モルである。また、金属触媒の使用量は、

一般式 [1 a] または [1 b] の化合物に対して、触媒量用いればよく、好ましくは、0.01～30 重量%である。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；ギ酸および酢酸などの有機カルボン酸類；水などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、通常-100～200℃、好ましくは、-60～120℃で、10分～20時間実施すればよい。

また、上記の各製造法において用いられる酸は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

(5-2) 一般式 [1 c] の化合物を、通常のヒドロキシル基およびアミノ基の保護反応、アミノ基のアルキル化反応に付すことにより、一般式 [1 b] の化合物に誘導することができる。

ヒドロキシル基の保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第 10-118 頁、1991 年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons. Inc.)]に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよく、実施例 (1-2) と同様の方法で実施すればよい。

アミノ基の保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、第 309-405 頁、1991 年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons. Inc.)]に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

アミノ基の保護反応に用いられる化合物としては、例えば、無水酢酸などの酸無水物；アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トシルクロリドなどの酸ハロゲン化物などが挙げられ、その使用量は、一般式〔1 c〕の化合物に対して、1 倍モル以上用いればよく、好ましくは、1  
5 ～2 倍モルである。

この反応は、通常、塩基の存在下に行われ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基ま  
10 たは無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔1 c〕の化合物に対して、0.5 倍モル以上用いればよく、好ましくは、1～10 倍モルである。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素  
15 類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセト  
ニトリルなどのニトリル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール  
20 類；水などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、通常、-100～200℃、好ましくは、-60～100℃で、10 分～20 時間実施すればよい。

さらに、アミノ基のアルキル化反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[III]、日本化学会編、第 1332～1399 頁(1977 年、丸善)に  
25 記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

アミノ基のアルキル化反応に用いられる化合物としては、例えば、ホルマリ  
ン、パラホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトンなどのカルボニル化  
合物が挙げられる。

その使用量は、一般式〔1 c〕の化合物に対して、1 倍モル以上用いればよ



く、好ましくは、1～5倍モルである。

この反応は、通常、還元剤の存在下に行われ、還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素類が挙げられる。

還元剤の使用量は、カルボニル化合物に対して、0.5倍モル以上用いればよく、好ましくは、1～10倍モルである。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、10分～30時間実施すればよい。

上記の各製造法において用いられる反応試薬は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

また、上記の製造法において、一般式[1a]、[1b]、[1c]、[2]～[9]および[4a]の化合物は、塩として用いることもでき、それらの塩としては、一般式[1]の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

一般式[1a]、[1b]、[1c]、[2]～[9]および[4a]の化合物において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

また、一般式[1a]、[1b]、[1c]、[2]～[9]および[4a]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

一般式[1]、[1a]、[1b]、[1c]、[2]～[9]および[4a]の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。また、一般式[1]、[1a]、[1b]および[1

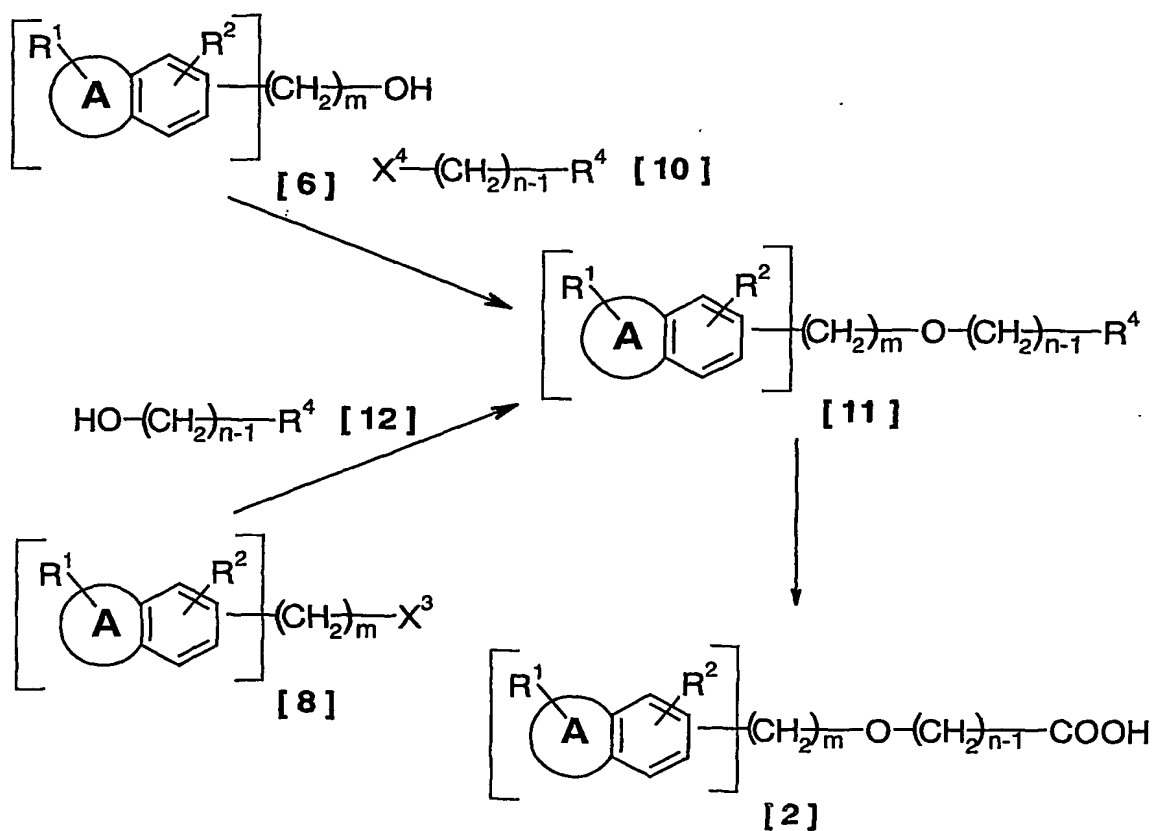
c] のアルキルエーテル誘導体またはその塩を、例えば、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、ハロゲン化反応、スルホニル化反応、置換反応、脱水反応および加水分解反応など自体公知の方法を適宜組み合わせることによって、他の一般式 [1] のアルキルエーテル誘導体またはその塩に誘導することができる。

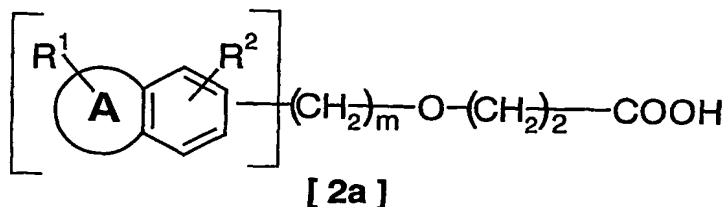
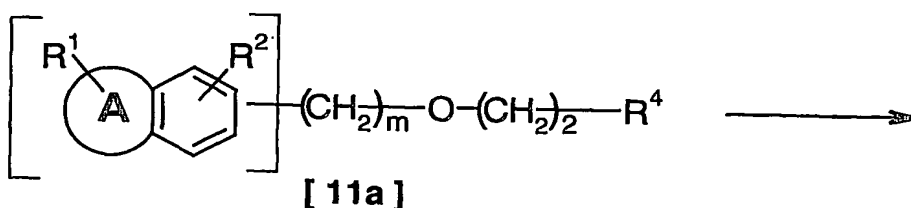
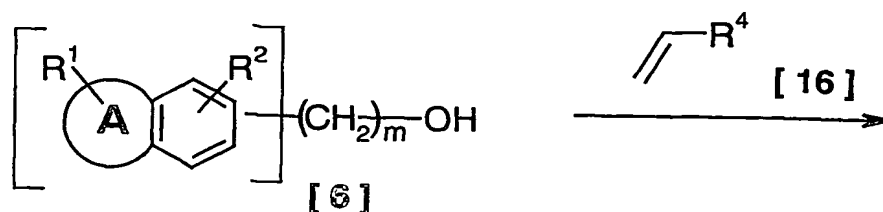
- 5 このようにして得られた一般式 [1]、[1 a]、[1 b] および [1 c] のアルキルエーテル誘導体またはその塩は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

次に、本発明化合物を製造するための原料である一般式 [2] および [5] の化合物の製造法について説明する。

- 10 一般式 [2] の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法 A によって製造できる。

#### 製造法 A





「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A、 $X^3$ 、 $m$ および $n$ は、前記したと同様の意味を有し； $R^4$ は、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基または環状アミノカルボニル基を； $X^4$ は、脱離基を、それぞれ示す。」

- 5 (A-1) 塩基の存在下、一般式 [ 6 ] の化合物に、一般式 [ 10 ] の化合物を反応させることにより、一般式 [ 11 ] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[I]、日本化学会編、第 567-611 頁、1977 年（丸善）に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- 10 (A-2) 塩基の存在下、一般式 [ 8 ] の化合物に、一般式 [ 12 ] の化合物を反応させることにより、一般式 [ 11 ] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 (A-1) と同様の方法で実施すればよい。

- 15 (A-3) 一般式 [ 11 ] の化合物を、通常のアミド、エステルもしくはアミドの加水分解反応に付すことにより、一般式 [ 2 ] の化合物を製造することができる。この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[II]、日本化学会編、第 930-950 頁、1977 年（丸善）およびプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic

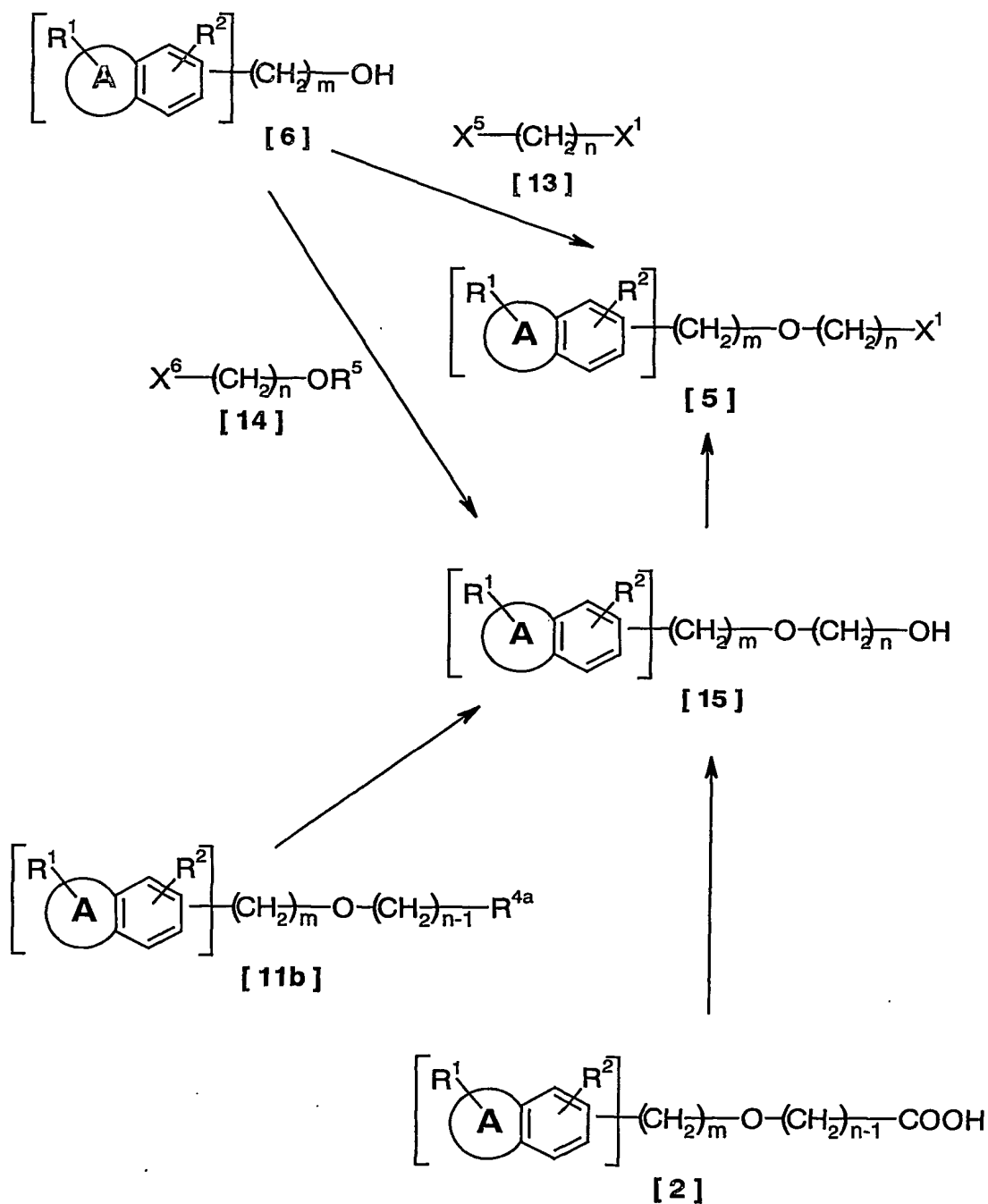
Synthesis)、第 152-192 頁、1981 年[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons. Inc.)]に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- 5 (A-4) 塩基の存在下、一般式 [6] の化合物に、一般式 [16] の化合物をマイケル付加反応 (Michael addition) させることにより、一般式 [11a] の化合物を製造することができる。この反応は、自体公知の方法、例えば、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブルチン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)、第 41 巻、第 1659-1663 頁、1993 年、新実験化学講座、第 14 巻、[I]、日本化学会編、第 585-587 頁、1977 年 (丸善) および  
10 特開平 3-99038 に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- (A-5) 一般式 [11a] の化合物を、通常のアミドの加水分解反応に付することにより、一般式 [2a] の化合物を製造することができる。この反応は、自体公知の方法、例えば、(A-3) と同様の方法  
15 で実施すればよい。

一般式〔5〕の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法Bによって製造できる。

製造法B



「式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、A、mおよびnは、前記したと同様の意味を有し；R<sup>4a</sup>は、アルコキシカルボニル基を；R<sup>5</sup>は、塩基性条件下で安定なヒドロキシル保護基を；X<sup>5</sup>およびX<sup>6</sup>は、脱離基を、それぞれ示す。」

塩基性条件下で安定なヒドロキシル保護基としては、例えば、*tert*-ブチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよび  
5 テトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、および 1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシー低級アルキル基；並びに *tert*-ブチルジメチルシリルおよびジフェニルメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

(B-1) 一般式〔6〕の化合物に、一般式〔13〕の化合物を反応させることにより、一般式〔5〕の化合物を製造することができる。この反応は、自体  
10 公知の方法、例えば、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、第38巻、第3251-3254頁、1975年および新実験化学講座、第14巻、[I]、日本化学会編、第567-611頁、1977年(丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

15 (B-2) 一般式〔6〕の化合物に、一般式〔14〕の化合物を反応させ、次いで保護基を脱離することにより、一般式〔15〕の化合物を製造することができる。この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法3と同様の方法で実施し、保護基を脱離すればよい。

(B-3) 一般式〔2〕の化合物または一般式〔11b〕の化合物を、通常の  
20 還元反応に付すことにより、一般式〔15〕の化合物を製造することができる。この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、第26-244頁、1977年(丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(B-4) 塩基の存在下または非存在下、一般式〔15〕の化合物に、ハロゲン  
25 化剤またはスルホニル化剤を反応させることにより、一般式〔5〕の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；

ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、  
5 ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン  
(DBU)、ピリジン、*tert*-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム  
および水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化  
リン、五塩化リン、四臭化炭素—トリフェニルホスフィンおよび塩化チオニル  
10 などが挙げられる。

スルホン化剤としては、例えば、メタンスルホンクロリドおよび *p*-トル  
エンスルホンクロリドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤またはスルホン化剤および塩基の使用量は、一般式 [15] の  
化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~2 倍モル  
15 である。

この反応は、通常、-50~200℃、好ましくは、0~50℃で、10分~30時間  
実施すればよい。

製造法 A および B における一般式 [2]、[2a]、[6]、[8]、[10]~[1  
6]、[11a] および [11b] の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ  
20 基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、ア  
ミノ基またはカルボキシル基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に  
応じて公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

また、[2]、[2a]、[6]、[8]、[10]~[16]、[11a] および  
[11b] の化合物に異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異  
25 性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、ま  
た水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

また、一般式 [2]、[2a]、[6]、[8]、[10]~[16]、[11a] お  
よび [11b] の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

本発明化合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、

滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤（錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など）、注射剤、点眼剤などの医薬品製剤とすることができる。

上記各種薬剤は、通常の方法により製剤化される。

錠剤、散剤、顆粒剤などの経口用固形製剤は、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウム、コーンスターチおよびアルギン酸などの賦形剤；単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、水およびエタノールなどの結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸、かんてん末、デンプン、部分アルファ化デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；ステアリルアルコール、ステアリン酸、カカオバターおよび水素添加油などの崩壊抑制剤；ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、無水ケイ酸などの固結防止・付着防止剤；カルナバロウ、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、硬化油、硬化植物油誘導体、胡麻油、サラシミツロウ、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、リン酸水素カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールなどの滑沢剤；第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、尿素および酵素などの吸収促進剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムおよびコロイド状ケイ酸などの吸収・吸着担体などの固形製



剤化用医薬用添加物を用い、常法に従い調製すればよい。

さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠および水溶性フィルムコーティング錠とすることができる。

- 5      カプセル剤は、上記で例示した各種の医薬品と混合し、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質カプセルなどに充填して調製される。

また、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤などの上記した各種の液体製剤化用添加物を用い、常法に従い調製して、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシル剤とすることもできる。

- 10      注射剤は、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸および水酸化ナトリウムなどの希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウムなどの pH 調整剤および緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸およびチオ乳酸などの安定化剤；食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンなどの等張化剤；カルボキシメチルセル  
15      ロースナトリウム、プロピレングリコール、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、ウレタン、エタノールアミン、グリセリンなどの溶解補助剤；グルコン酸カルシウム、クロロブタノール、ブドウ糖、ベンジルアルコールなどの無痛化剤；および局所麻酔剤などの液体製剤化用の医薬品添加物を用い、常法  
20      に従い調製すればよい。

- 点眼剤は、例えば、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジウム、フェネチルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、塩化ベンゼトニウムなどの保存剤；ホウ砂、ホウ酸、リン酸二水素カリウムなどの緩衝剤；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、  
25      カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、コンドロイチン硫酸などの増粘剤；ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 などの溶解補助剤；エデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムなどの安定化剤；塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリンなどの等張化剤を適宜配合し、

常法に従い調製すればよい。

上記製剤の投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択されるが、通常成人に対して 1 日 0.1～500mg を 1 回から数回に分割して投与すればよい。

#### 実施例

本発明を試験例、製造例および製剤例で説明するが本発明はこれらに限定されない。なお、製造例における溶離液の混合比は、すべて容量比であり、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、B.W.シリカゲル、BW-127ZH および FL-100DX（富士シリシア化学社製）である。

#### 試験例 1 ラット網膜虚血再灌流モデルにおける網膜神経保護作用

##### （a）網膜虚血再灌流モデルの作製

ラット網膜虚血再灌流モデルは Steven Roth らの方法（Experimental Eye Research、65 巻、771-779 頁、1997 年）を一部変更して実施した。

実験動物には SD ラット（SPF、9 週齢、雄性、体重 300 g 前後）を使用した。ラットをハロタン麻酔（導入 4%、維持 2%；ガス組成、70%空気＋30%酸素；ガス流量、2L/min）し、左体側を上にして固定板に置き、左側外耳孔と外眼角間の皮膚を切開し、フックで皮切部を固定した。バイポーラコアギュレータ（出力 4.5W）で側頭筋を焼き切り、頭蓋骨および顎弓骨より剥離した。手術用顕微鏡下で、視神経を剥離し、シルク糸で視神経を傷つけない程度に視神経と共に網膜中心血管を縛り次いで血管クリップでシルク糸を固定した。30 分間の虚血中、ラットの切開部を閉じ無麻酔下でケージに入れ自由に行動させておいた。30 分後、再度ハロタン麻酔下で血管クリップとシルク糸を外して血流を再開し、切開部を縫合した。手術眼（左眼）の感染防止のためオフロキサシン眼軟膏を塗り、角膜の乾燥を防ぐため瞼を縫合した。

##### （b）試験化合物の投与

蒸留水に溶解した試験化合物は、10mg/kg を網膜虚血再灌流 2 日目から 1 日 2 回、14 日間経口投与した。また、対照群には蒸留水を同様に経口投与し

た。

(c) 網膜電図 (ERG) 測定

ERG の測定は川上らの方法 (岐阜大医紀、48 巻、166-175 頁、2000 年) に準じて実施した。すなわち、ラットを約 1 時間の暗順応後、赤色光下で塩酸ケタミン 66mg/kg と塩酸キシラジン 5mg/kg の混合液を大腿筋に筋肉内注射することにより麻酔し、脳定位固定装置に固定、0.4%塩酸オキシプロカインによる点眼麻酔後、ERG 用コンタクトレンズ型電極を装着した。その際、電極と角膜との間に特殊コンタクトレンズ角膜装着補助剤を 1 滴滴下し、角膜と電極を密着させた。接地電極は下肢の皮下に刺入した。光刺激はストロボスコープのフル発光による単発白色放電閃光を用いた (刺激頻度 0.017Hz)。ストロボスコープはラットの角膜前方 10 cm の場所に設置した。光刺激によって生じた電気信号を反応加算・ヒストグラム解析装置を用いて 2 回加算平均して得られた波形をメモリオシロスコープ上に掃引した後、サーマルアレイレコーダに記録した。ERG の測定は片眼ずつ行った。ERG は a 波及び b 波の集合電位で表されることから、ERG の振幅値は a 波の底から b 波の頂点までとした。同一個体における正常対照眼についても測定し、正常対照眼に対する虚血眼の比率で評価した。ERG 測定は網膜虚血再灌流 2 日後および最終投与から約 1 時間の暗順応後に行った。

(d) 結果

正常対照眼に対する虚血眼の ERG 振幅値の比率は、蒸留水を投与した対照群が、35%であるのに対し、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩の投与群では 65%であった。

製造例 1

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノールの製造

(1) 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸 1.20g を塩化メチレン 12mL に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 2.3mL およびイミダゾール 0.38g を加え、5℃に冷却後、塩化チオニル 0.41mL を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。-60℃に冷却後、反応混合物にトリエチルアミン 0.82mL および 3-

アゼチジノール・塩酸塩 0.72g を加え、同温で 1 時間、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、6mol/L 塩酸で pH1.0 に調整した後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-エタノンを得た。

(2) 上記の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-エタノンをテトラヒドロフラン 12mL に溶解し、5℃に冷却後、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 12.7mL を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物にアセトン 10mL を加え、30 分間攪拌後、6mol/L 塩酸 6.0mL を加え、2 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH13 に調整し、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノール 1.13g を得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3378, 2943, 1438, 1198, 1119, 703

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.66(2H, t, J=6Hz), 2.9-3.1(2H, m), 2.99(2H, t, J=7Hz), 3.46(2H, t, J=6Hz), 3.6-3.7(2H, m), 3.67(2H, t, J=7Hz), 4.41(1H, qn, J=6Hz), 7.20(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.41(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, d, J=2Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz)

## 製造例 2

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノール 1.03g を酢酸エチル 4.2mL に溶解し、この溶液に 4.76mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 0.86mL を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-アゼチジノール・塩酸塩 0.98g を得た。

融点: 101-102℃

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3132, 2952, 1423, 1340, 1158, 814, 701

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.97(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.2-3.3(2H, m), 3.69(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3.6-3.8(2H, m), 3.9-4.1(2H, m), 4.2-4.4(2H, m), 4.6-4.8(1H, m),  
7.18(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),

5 7.65(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 3

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造

6-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 1.00g をジメチルスルホキシド 5mL に溶解し、この溶液に 3-アゼチジノール・塩酸塩 0.86g および炭酸カリウム 1.63g を加え、75℃で 2.5 時間、95℃で 1.5 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、水層を分取した。水層に酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で  
15 順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール = 30:1-5:1)で精製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 0.28g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3398, 2940, 2867, 1197, 1107, 820, 757

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.60(2H, qn,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.45(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.7-2.8(2H, m), 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.45(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.5-3.6(2H, m), 3.66(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.37(1H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.23(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 4

25 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 0.28g を酢酸エチル 3.0mL に溶解し、この溶液に 3.25mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 0.35mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。次いで、減圧下に溶

媒を留去し、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩 0.30g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3264, 2866, 2596, 1398, 1109, 1048, 821

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.81(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.92(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.98(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),

5 3.46(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.8-3.9(2H, m), 3.8-4.0(2H, m), 4.4-4.6(1H, m), 7.23(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 5

10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造

製造例 3 と同様にして、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3366, 2942, 2856, 1458, 1436, 1113, 750

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.64(2H, qn,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.49(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.7-2.8(2H, m),

15 3.15(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.50(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.5-3.7(2H, m), 3.71(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.3-4.4(1H, m), 7.06(1H, s), 7.2-7.4(2H, m), 7.67(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ )

#### 製造例 6

20 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造

製造例 4 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3290, 2868, 1457, 1436, 1113, 751

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.83(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.91(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.16(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),

25 3.52(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.74(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.7-3.8(2H, m), 3.7-3.9(2H, m), 4.3-4.5(1H, m), 7.09(1H, s), 7.27(1H, dt,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dt,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.69(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ )

#### 製造例 7

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの

## 製造

製造例 3 と同様にして、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3386, 2942, 2856, 1458, 1105, 796, 755, 700

- 5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.61(2H, qn,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.45(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.7-2.8(2H, m), 3.17(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.48(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.5-3.7(2H, m), 3.79(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.3-4.5(1H, m), 7.20(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ )

## 製造例 8

- 10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造

製造例 2 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

融点 : 105-106°C

- 15 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3252, 2806, 2620, 1398, 1130, 1106, 811, 708

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.82(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.8-3.0(2H, m), 3.16(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.47(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.83(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.7-4.1(4H, m), 4.5-4.7(1H, m), 7.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.36(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.46(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

- 20 製造例 9

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造

- (1) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 5.00g をトルエン 12.5mL に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミド 0.1mL を添加後、15°C で塩化チオニル 1.68mL を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を、3-ヒドロキシアゼチジン・1/2 酒石酸塩 4.44g および水酸化ナトリウム 3.76g の水 25mL 溶液に 10°C で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を希塩酸および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留
- 25

物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:アセトン=3:1-1:1)で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化し、無色結晶の 3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-プロパノン 5.48g を得た。

5 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3316, 2875, 1610, 1481, 1112, 992, 706

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.2-2.4(2H, m), 2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.6-3.8(5H, m), 3.8-4.0(1H, m), 4.1-4.3(2H, m), 4.4-4.4(1H, m), 7.20(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, dd,  $J=1, 5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.6-7.7(1H, m), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(2) 3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1-プロパノン 5.00g をテトラヒドロフラン 20mL に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1.09g を添加後、10℃で三フッ化ホウ素-テトラヒドロフラン錯体 4.25mL を滴下し、同温で1時間、40℃で3時間攪拌した。10℃に冷却後、反応混合物に 6mol/L 塩酸 30mL を滴下し、1時間還流した。冷却後、減圧下に溶媒を濃縮し、酢酸エチルを加え、20%水酸化ナトリウム水溶液で pH9.4 に調整後、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=20:1-10:1)で精製し、トルエン-ジイソプロピルエーテル (1:3, 14mL) から結晶化し、1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 2.31g を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3095, 2944, 2769, 1361, 1191, 1098, 810, 709

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.61(2H, qn,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.45(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.7-2.9(2H, m), 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.45(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.5-3.6(2H, m), 3.66(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.3-4.4(1H, m), 7.22(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 10

(A) 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造

製造例 2 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エ



トキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

融点：71-73℃

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ ：3301, 2937, 2809, 2631, 1125, 1099, 818, 765, 710

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値：1.8-1.9(2H, m), 2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.9-3.1(2H, m),

5 3.48(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.69(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.6-4.4(4H, m), 4.5-4.7(1H, m),

7.22(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),

7.68(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(B) 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・1/2 フマル酸塩の製造

10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール  
5.00g をエタノール 10.0mL に溶解し、70℃に加熱後、この溶液に、フマル酸  
0.99g を加え、30 分間攪拌した。この溶液に酢酸エチル 30.0mL を滴下し、60℃  
で 15 分間攪拌し、1 時間かけて 5℃に冷却後同温で 1 時間攪拌した。析出晶  
を濾取し酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオ  
15 フェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・1/2 フマル酸塩 5.83g  
を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ ：3258, 2936, 2862, 1578, 1360, 1114, 1109, 707, 665

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値：1.5-1.6(2H, m), 2.60(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.91(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

2.9-3.1(2H, m), 3.39(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.60(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.6-3.8(2H, m), 4.1-

20 4.3(1H, m), 6.50(1H, s), 7.25(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),

7.72(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(C) 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩の製造

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール  
25 8.00g をアセトン 56mL に溶解し、マレイン酸 3.19g を加え、60℃に加熱し溶  
解した。反応混合物を徐冷した後、5℃で 30 分間攪拌した。析出晶を濾取し、  
無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチ  
ジノール・マレイン酸塩 9.89g を得た。

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値：1.6-1.8(2H, m), 2.93(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.13(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

3.43(2H,t,J=6Hz), 3.63(2H,t,J=7Hz), 3.7-3.9(2H,m), 4.1-4.3(2H,m), 4.4-4.5(1H,m), 6.04(2H,s), 7.26(1H,dd,J=1,8Hz), 7.40(1H,d,J=5Hz), 7.7-7.8(1H,m), 7.74(1H,d,J=5Hz), 7.92(1H,d,J=8Hz)

#### 製造例 1 1

- 5 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造

製造例 3 と同様にして、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3368,2946,2856,1457,1107,759

- 10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.60(2H,qn,J=7Hz), 2.44(2H,t,J=7Hz), 2.7-2.9(2H,m), 3.22(2H,t,J=7Hz), 3.45(2H,t,J=7Hz), 3.5-3.6(2H,m), 3.70(2H,t,J=7Hz), 4.3-4.5(1H,m), 7.19(1H,d,J=7Hz), 7.28(1H,t,J=7Hz), 7.44(1H,d,J=6Hz), 7.46(1H,d,J=6Hz), 7.76(1H,d,J=7Hz)

#### 製造例 1 2

- 15 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造

製造例 4 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3302,2966,2877,2594,1412,1108,766

- 20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.78(2H,qn,J=6Hz), 2.82(2H,t,J=7Hz), 3.21(2H,t,J=6Hz), 3.43(2H,t,J=6Hz), 3.73(2H,t,J=6Hz), 3.7-3.9(2H,m), 3.8-4.0(2H,m), 4.5-4.7(1H,m), 7.21(1H,d,J=7Hz), 7.30(1H,t,J=7Hz), 7.49(2H,s), 7.78(1H,d,J=7Hz)

#### 製造例 1 3

- 25 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノールの製造

3-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 1.00g をジメチルスルホキシド 5mL に溶解し、この溶液に 3-アゼチジノール・トリフルオロ酢酸塩 1.10g および炭酸カリウム 1.63g を加え、70℃で 2 時間攪拌した。冷却した

後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、水層を分取した。水層に酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1~10:1)で精製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール 0.55g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 2942, 2845, 1427, 1191, 1109, 759

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.62(2H, qn,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.47(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.7-2.9(2H, m), 3.11(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.48(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.5-3.7(2H, m), 3.74(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.3-4.5(1H, m), 7.18(1H, s), 7.33(1H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.86(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ )

#### 製造例 1 4

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩の製造

製造例 4 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3284, 2966, 2596, 1428, 1112, 1049, 765, 734

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.83(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.96(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.12(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.48(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.76(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.8-3.9(2H, m), 3.9-4.1(2H, m), 4.5-4.7(1H, m), 7.21(1H, s), 7.35(1H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.40(1H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.86(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ )

#### 製造例 1 5

N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル)アセトアミドの製造

5-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 0.80g を N,N-ジメチルホルムアミド 8mL に溶解し、この溶液に N-(3-アゼチジニル)アセトアミド 1.20g を加え、90℃で 12 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗

浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=7:1)で精製し、淡黄色油状の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジニル)アセトアミド 0.39g を得た。

5 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3276, 2941, 2860, 1654, 1559, 1111, 756, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.59(2H, qn,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.97(3H, s), 2.42(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.7-2.9(2H, m), 2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.45(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.4-3.6(2H, m), 3.66(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.4-4.5(1H, m), 7.22(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

10 製造例 16

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

(1) 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]酢酸 0.74g を塩化メチレン 7.4mL に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 1.36mL およびイミダゾール 15 0.22g を加え、次いで、5℃に冷却後、塩化チオニル 0.24mL を滴下し、同温で1時間攪拌した。−50℃に冷却後、反応混合物にトリエチルアミン 0.45mL および 3-ピロリジノール 0.32mL を加え、同温で1時間、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分取した。有機層を 1mol/L 塩酸、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノン 20 を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3386, 2942, 1636, 1106, 758

(2) 上記の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンをテトラヒドロフラン 7.4mL に溶解し、氷冷下、ポ 25 ラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 7.4mL を滴下し、室温で17時間攪拌した。反応混合物にアセトン 10mL を加え、30分間攪拌後、6mol/L 塩酸 1.5mL を加え、2時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、水層を分取した。水層に酢酸エチルを加

え、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH9.5に調整後、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1-20:1)で精製し、黄色油状の1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール 0.53gを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3386, 2940, 2867, 1110, 820, 756

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.6-1.8(1H, m), 2.0-2.2(1H, m), 2.31(1H, dt, J=7, 9Hz),

2.53(1H, dd, J=5, 10Hz), 2.6-2.7(3H, m), 2.85(1H, dt, J=5, 9Hz),

3.01(2H, t, J=7Hz), 3.58(2H, t, J=6Hz), 3.71(2H, t, J=7Hz), 4.2-4.3(1H, m),

7.23(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, d, J=5Hz), 7.37(1H, d, J=5Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.73(1H, s)

#### 製造例 17

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シユウ酸塩の製造

15 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール 0.48gを酢酸エチル 2.0mLに溶解し、この溶液に、シユウ酸 0.15gを含む酢酸エチル 2.8mL溶液を加え、室温で1時間、さらに5℃で1時間攪拌した。析出品を濾取し酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶の1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シユウ酸塩 0.42gを得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3384, 2862, 2687, 1717, 1636, 1400, 1200, 1114, 720

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 1.7-1.8(1H, m), 1.9-2.1(1H, m), 2.96(2H, t, J=7Hz),

3.0-3.2(1H, m), 3.1-3.4(5H, m), 3.6-3.8(4H, m), 4.3-4.4(1H, m),

7.29(1H, d, J=8Hz), 7.41(1H, d, J=5Hz), 7.68(1H, d, J=5Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz),

7.87(1H, s)

#### 製造例 18

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

製造例 16 (1) と同様にして 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキ

シ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.6-2.2(2H,m), 2.9-4.0(8H,m), 4.0-4.2(2H,m), 4.2-4.5(1H,m), 7.1-7.4(2H,m), 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.69(1H,s), 7.79(1H,d,J=8Hz)  
 次いで、製造例 16 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオ  
 5 フェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3386,2941,2864,1438,1112,755,702

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.5-2.0(1H,m), 2.0-2.9(7H,m), 3.00(2H,t,J=7Hz),  
 3.58(2H,t,J=6Hz), 3.71(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m), 7.21(1H,d,J=8Hz),  
 7.28(1H,d,J=5Hz), 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.67(1H,s), 7.79(1H,d,J=8Hz)

#### 10 製造例 19

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シ  
 ユウ酸塩の製造

製造例 17 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)  
 エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シユウ酸塩を得た。

15 IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3347,2943,2687,1719,1404,1119,720

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.7-2.2(2H,m), 2.9-3.8(6H,m), 2.94(2H,t,J=6Hz),  
 3.68(4H,t,J=6Hz), 4.2-4.5(1H,m), 7.17(1H,d,J=8Hz), 7.26(1H,d,J=5Hz),  
 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.62(1H,s), 7.78(1H,d,J=8Hz)

#### 製造例 20

20 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製  
 造

製造例 16 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)  
 エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3374,2944,1637,1107,761

25 次いで、実施例 16 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチ  
 オフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3376,2939,2867,1452,1413,1111,760

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.6-1.8(1H,m), 2.1-2.2(1H,m), 2.30(1H,dt,J=6,9Hz),  
 2.53(1H,dd,J=5,10Hz), 2.6-2.7(3H,m), 2.85(1H,dt,J=5,9Hz),

3.25(2H,t,J=7Hz), 3.58(2H,t,J=6Hz), 3.75(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m),  
7.20(1H,d,J=7Hz), 7.27(1H,t,J=7Hz), 7.44(1H,d,J=6Hz), 7.46(1H,d,J=6Hz),  
7.75(1H,d,J=7Hz)

#### 製造例 2 1

- 5 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩  
酸塩の製造

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール  
0.63g を酢酸エチル 5.0mL に溶解し、この溶液に 3.25mol/L 乾燥塩化水素－  
酢酸エチル溶液 0.80mL を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃ で 1 時間攪拌した  
10 後、析出晶を濾取した。析出晶を酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶  
の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・  
塩酸塩 0.43g を得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3229,2872,2625,1451,1413,1119,771

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 1.7-2.2(2H,m), 2.9-3.6(6H,m), 3.22(2H,t,J=7Hz),  
15 3.74(4H,t,J=7Hz), 4.3-4.4(1H,m), 7.27(1H,d,J=8Hz), 7.30(1H,t,J=8Hz),  
7.61(1H,d,J=5Hz), 7.77(1H,d,J=5Hz), 7.86(1H,d,J=8Hz)

#### 製造例 2 2

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製  
造

- 20 実施例 1 6 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)  
エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.8-2.0(2H,m), 3.1-3.3(3H,m), 3.3-3.6(3H,m), 3.8-  
4.0(2H,m), 4.0-4.2(2H,m), 4.3-4.5(1H,m), 7.23(1H,d,J=7Hz), 7.3-7.4(2H,m),  
7.4-7.5(1H,m), 7.6-7.8(1H,m)

- 25 次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフ  
ェン-7-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3385,2941,2867,1459,1395,1106,795,754,701

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.6-1.8(1H,m), 2.1-2.2(1H,m), 2.30(1H,dt,J=7,9Hz),  
2.52(1H,dd,J=5,10Hz), 2.6-2.7(3H,m), 2.85(1H,dt,J=5,9Hz),

3.19(2H,t,J=7Hz), 3.59(2H,t,J=6Hz), 3.84(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m),  
7.20(1H,d,J=8Hz), 7.32(1H,t,J=8Hz), 7.35(1H,d,J=5Hz), 7.42(1H,d,J=5Hz),  
7.69(1H,d,J=8Hz)

### 製造例 2 3

- 5 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-7-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造

製造例 2 1 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-7-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3283,2938,2706,1395,1358,1125,810,720

- 10 NMR(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  値 : 1.7-2.2(2H,m), 2.8-3.7(6H,m), 3.12(2H,t,J=7Hz),  
3.7-3.8(2H,m), 3.82(2H,t,J=7Hz), 4.3-4.4(1H,m), 7.29(1H,d,J=7Hz),  
7.36(1H,t,J=7Hz), 7.49(1H,d,J=5Hz), 7.76(1H,d,J=5Hz), 7.77(1H,d,J=7Hz)

### 製造例 2 4

- 15 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-2-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

実施例 1 6 (1) と同様にして、2-[2-(1-ベンゾチオフエン-2-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

- 20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.8-2.0(2H,m), 3.1-3.3(3H,m), 3.3-3.7(3H,m), 3.8-  
4.0(2H,m), 4.1-4.2(2H,m), 4.2-4.5(1H,m), 7.10(1H,s), 7.2-7.4(2H,m), 7.6-  
7.7(1H,m), 7.7-7.8(1H,m)

次いで、実施例 1 6 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-2-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3396,2939,1458,1438,1113,747,727

- 25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.6-1.8(1H,m), 2.1-2.2(1H,m), 2.34(1H,dt,J=6,9Hz),  
2.55(1H,dd,J=5,10Hz), 2.6-2.8(3H,m), 2.85(1H,dt,J=5,9Hz),  
3.18(2H,dt,J=1,7Hz), 3.62(2H,t,J=6Hz), 3.77(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m),  
7.07(1H,s), 7.26(1H,dt,J=1,8Hz), 7.31(1H,dt,J=1,8Hz),  
7.67(1H,dd,J=1,8Hz), 7.76(1H,dd,J=1,8Hz)

### 製造例 2 5



1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 17 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

5 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3432, 2871, 1716, 1436, 1127, 827, 760, 706

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.7-1.8(1H, m), 1.9-2.2(1H, m), 3.0-3.4(8H, m),

3.73(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.2-4.4(1H, m), 7.23(1H, s), 7.28(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

7.33(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

製造例 26

10 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

実施例 16 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.8-1.9(1H, m), 1.9-2.0(1H, m), 3.1-3.6(6H, m), 3.8-

15 4.0(2H, m), 4.09(1H, s), 4.13(1H, s), 4.3-4.5(1H, m), 7.26(1H, s), 7.3-7.4(2H, m), 7.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

次いで、実施例 16 (2) と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3388, 2934, 1426, 1112, 761, 733

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.6-1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.33(1H, dt,  $J=6, 9\text{Hz}$ ),

2.56(1H, dd,  $J=5, 10\text{Hz}$ ), 2.6-2.8(3H, m), 2.87(1H, dt,  $J=5, 9\text{Hz}$ ),

3.14(2H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 3.61(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.80(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.3-4.4(1H, m),

7.20(1H, s), 7.34(1H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ),

7.77(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.85(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ )

25 製造例 27

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 17 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3363, 2922, 2691, 1718, 1636, 1427, 1404, 1119, 767, 721

NMR(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  値 : 1.7-1.8(1H, m), 2.0-2.2(1H, m), 3.10(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3.1-3.4(6H, m), 3.72(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.78(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.3-4.4(1H, m),  
7.37(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.51(1H, s), 7.85(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),

5 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 28

1-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

製造例 16(1)と同様にして、黄色油状の 2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

10 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3392, 2946, 1645, 1133, 800, 779

次いで、製造例 16(2)と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3395, 2944, 1107, 778

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.5-1.9(1H, m), 2.0-2.5(3H, m), 2.5-3.0(4H, m),

15 3.37(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.59(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.80(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.2-4.4(1H, m), 7.4-7.6(4H, m), 7.6-8.0(2H, m), 8.0-8.2(1H, m)

#### 製造例 29

1-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 17と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

20 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3366, 1400, 1116, 780, 720

NMR(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  値 : 1.6-2.3(2H, m), 2.7-3.5(8H, m), 3.5-3.9(4H, m), 4.2-4.5(1H, m), 7.4-7.6(4H, m), 7.7-8.0(2H, m), 8.0-8.2(1H, m)

#### 製造例 30

25 (3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

製造例 16(1)と同様にして、淡黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

次いで、製造例 16(2)と同様にして、淡黄色油状の (3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾ

チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 2936, 2867, 1438, 1111, 755, 702

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.5-2.0(1H, m), 2.0-3.0(5H, m), 2.66(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
3.00(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.58(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.71(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.2-4.4(1H, m),  
5 7.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s),  
7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

### 製造例 3 1

(3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

- 10 製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の(3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 2941, 2867, 2686, 1718, 1701, 1404, 1114, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.5-2.2(2H, m), 2.8-3.5(8H, m), 3.70(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
4.2-4.5(1H, m), 7.28(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
15 7.76(1H, s), 7.91(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

### 製造例 3 2

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

- 20 製造例 1 6 (1) と同様にして、無色結晶の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 2937, 1637, 1137, 1108, 812, 703

次いで、製造例 1 6 (2) と同様にして、淡黄色油状の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3373, 2940, 1438, 1111, 755, 702

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.5-2.0(1H, m), 2.0-3.0(5H, m), 2.68(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
3.01(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.59(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.71(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.2-4.4(1H, m),  
7.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s),  
7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

### 製造例 3 3

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

5 IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3318, 2870, 1718, 1114, 720

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 1.5-2.2(2H, m), 2.8-3.5(8H, m), 3.70(4H, t, J=6Hz), 4.2-4.5(1H, m), 7.28(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=5Hz), 7.73(1H, d, J=5Hz), 7.76(1H, s), 7.91(1H, d, J=8Hz)

製造例 3 4

10 (3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

製造例 1 6 (1) と同様にして、無色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3385, 2944, 1637, 1133, 820, 699

15 次いで、製造例 1 6 (2) と同様にして、無色油状の(3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3385, 2940, 2867, 1110, 820, 757

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.6-1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.32(1H, dt, J=6, 9Hz), 2.54(1H, dd, J=5, 10Hz), 2.6-2.7(3H, m), 2.85(1H, dt, J=5, 9Hz),

20 3.01(2H, t, J=7Hz), 3.58(2H, t, J=6Hz), 3.71(2H, t, J=7Hz), 4.2-4.3(1H, m), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, d, J=5Hz), 7.37(1H, d, J=5Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.74(1H, s)

製造例 3 5

25 (3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の(3S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3364, 2938, 2692, 1718, 1400, 1201, 1114, 720

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 1.7-1.8(1H, m), 1.9-2.1(1H, m), 2.96(2H, t, J=7Hz),

3.0-3.1(1H,m), 3.1-3.3(5H,m), 3.70(4H,t,J=7Hz), 4.2-4.3(1H,m),  
7.29(1H,d,J=8Hz), 7.41(1H,d,J=5Hz), 7.68(1H,d,J=5Hz), 7.80(1H,d,J=8Hz),  
7.87(1H,s)

### 製造例 3 6

- 5 (3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

製造例 1 6 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3386,2940,1637,1107,820,758

- 10 次いで、製造例 1 6 (2) と同様にして、無色油状の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3385,2940,2867,1110,820,757

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.6-1.8(1H,m), 2.1-2.2(1H,m), 2.32(1H,dt,J=6,9Hz),  
2.54(1H,dd,J=5,10Hz), 2.6-2.7(3H,m), 2.85(1H,dt,J=5,9Hz),

- 15 3.01(2H,t,J=7Hz), 3.58(2H,t,J=6Hz), 3.71(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.3(1H,m),  
7.23(1H,d,J=8Hz), 7.29(1H,d,J=5Hz), 7.37(1H,d,J=5Hz), 7.73(1H,d,J=8Hz),  
7.74(1H,s)

### 製造例 3 7

- 20 (3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3364,2938,2688,1718,1400,1201,1114,720

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 1.7-1.8(1H,m), 1.9-2.1(1H,m), 2.96(2H,t,J=7Hz),

- 25 3.0-3.1(1H,m), 3.1-3.3(5H,m), 3.70(4H,t,J=7Hz), 4.2-4.3(1H,m),  
7.29(1H,d,J=8Hz), 7.41(1H,d,J=5Hz), 7.68(1H,d,J=5Hz), 7.80(1H,d,J=8Hz),  
7.87(1H,s)

### 実施例 3 8

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール

## の製造

製造例 16 (1) と同様にして、2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]-1-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノンを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.8-1.9(1H,m), 1.9-2.0(1H,m), 3.1-3.4(3H,m), 3.3-  
5 3.7(3H,m), 3.8-4.0(2H,m), 4.0-4.2(2H,m), 4.3-4.5(1H,m), 7.27(1/2H,s),  
7.28(1/2H,s), 7.3-7.5(2H,m), 7.7-7.8(1H,m), 7.8-7.9(1H,m)

次いで、製造例 16 (2) と同様にして、黄色油状の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3386,2942,1458,1429,1113,759,733

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.6-1.8(1H,m), 2.1-2.2(1H,m), 2.34(1H,dt,J=6,9Hz),  
2.55(1H,dd,J=5,10Hz), 2.6-2.8(3H,m), 2.85(1H,dt,J=5,9Hz),  
3.14(2H,t,J=7Hz), 3.61(2H,t,J=6Hz), 3.80(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m),  
7.21(1H,s), 7.34(1H,dt,J=1,7Hz), 7.38(1H,dt,J=1,7Hz),  
7.76(1H,dd,J=1,7Hz), 7.85(1H,dd,J=1,7Hz)

## 15 製造例 39

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造

(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール 0.99g を酢酸エチル 5.0mL に溶解し、この溶液に 3.25mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 1.10mL を加え、室温で 1 時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状の(3R)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩 1.05g を得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3368,2946,1560,1430,1121,765,734

25 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.9-2.1(1H,m), 2.1-2.3(1H,m), 2.8-3.0(2H,m), 3.1-  
3.2(4H,m), 3.29(1H,d,J=12Hz), 3.3-3.5(1H,m), 3.8-3.9(4H,m), 4.3-4.4(1H,m),  
7.24(1H,s), 7.35(1H,t,J=8Hz), 7.40(1H,t,J=8Hz), 7.76(1H,d,J=8Hz),  
7.86(1H,d,J=8Hz)

## 製造例 40

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノールの製

造

製造例 16 (1) と同様にして、油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-エタノンを得た。

次いで、製造例 16 (2) と同様にして、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 2939, 1110, 1071, 754, 701

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.5-2.3(6H, m), 2.5-3.0(2H, m), 2.56(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.00(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.5-3.9(1H, m), 3.58(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s),

7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

製造例 4 1

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノール・塩酸塩の製造

製造例 2 1 と同様にして、淡褐色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノール・塩酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3312, 2946, 2691, 1457, 1124, 1043, 769, 712

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.5-2.5(4H, m), 2.8-3.2(6H, m), 2.99(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.76(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.8-4.2(3H, m), 7.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

製造例 4 2

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピペリジノールの製造

製造例 16 (1) と同様にして、黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 2938, 1637, 1114, 704

次いで、製造例 16 (2) と同様にして、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピペリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3387, 2937, 1438, 1109, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.4-2.0(4H, m), 2.0-2.7(6H, m), 2.57(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),

3.00(2H,t,J=7Hz), 3.56(2H,t,J=6Hz), 3.6-3.9(1H,m), 3.70(2H,t,J=7Hz),  
7.20(1H,d,J=8Hz), 7.28(1H,d,J=5Hz), 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.66(1H,s),  
7.79(1H,d,J=8Hz)

#### 製造例 4 3

- 5 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピペリジノール・塩酸塩の製造

製造例 2 1 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピペリジノール・塩酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3260,2949,2638,1433,1129,1045,702,668

- 10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.5-2.0(4H,m), 2.1-2.8(2H,m), 2.99(2H,t,J=6Hz), 3.1-3.6(4H,m), 3.76(2H,t,J=6Hz), 3.8-4.1(3H,m), 7.20(1H,d,J=8Hz), 7.30(1H,d,J=5Hz), 7.44(1H,d,J=5Hz), 7.67(1H,s), 7.80(1H,d,J=8Hz)

#### 製造例 4 4

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノールの製造

- 15 製造例 1 6 (1) と同様にして、2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]-1-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3406,2931,1636,1110,771,740

次いで、製造例 1 6 (2) と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノールを得た。

- 20 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3359,2939,1468,1111,1073,882,768,739

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.5-2.3(6H,m), 2.5-3.0(2H,m), 2.57(2H,t,J=6Hz), 2.97(2H,t,J=7Hz), 3.5-3.8(1H,m), 3.58(2H,t,J=6Hz), 3.68(2H,t,J=7Hz), 6.71(1H,dd,J=1,2Hz), 7.13(1H,dd,J=2,8Hz), 7.40(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,dd,J=1,2Hz), 7.55(1H,d,J=2Hz)

- 25 製造例 4 5

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノール・塩酸塩の製造

製造例 3 9 と同様にして、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-4-ピペリジノール・塩酸塩を得た。



IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3366, 2938, 2638, 1458, 1126, 776, 742

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.6-2.4(4H, m), 2.8-3.2(8H, m), 3.71(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.7-4.1(3H, m), 6.72(1H, dd,  $J=1, 2\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42(1H, dd,  $J=1, 2\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

5 製造例 4 6

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

- (1) 2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]酢酸 1.28g をテトラヒドロフラン 13.0mL に溶解し、5℃に冷却後、1,1'-カルボニルジイミダゾール 1.41g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、トリエチルアミン 1.22mL および 3-ピロリジノール 0.72mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、有機層を分取した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで減圧下に溶媒を留去し、無色油状の 2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノン 1.39g を得た。

- 15 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3398, 2943, 1637, 1467, 1128, 1030, 771, 741

- (2) 2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノン 1.39g をテトラヒドロフラン 14.0mL に溶解し、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 14.4mL を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に 6mol/L 塩酸 8.0mL を加え、1 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1-10:1)で精製し、無色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール 0.96g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3386, 2941, 1468, 1261, 1110, 1030, 882, 769, 738

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.5-2.0(1H, m), 1.9-3.0(5H, m), 2.68(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.58(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.2-4.4(1H, m), 6.71(1H, dd,  $J=1, 2\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.4-7.5(1H, m),

7.59(1H,d,J=2Hz)

製造例 4 7

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

- 5 製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3418, 2945, 2698, 1715, 1197, 1111, 720

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.6-2.3(2H,m), 2.92(2H,t,J=7Hz), 3.0-3.5(6H,m),  
3.5-3.8(4H,m), 4.2-4.5(1H,m), 6.89(1H,dd,J=1,2Hz), 7.19(1H,dd,J=1,8Hz),  
10 7.50(1H,d,J=8Hz), 7.5-7.6(1H,m), 7.94(1H,d,J=2Hz)

製造例 4 8

(3R\*,4R\*)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール

製造例 4 6 (1) と同様にして、黄色油状の 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[(3R\*,4R\*)-3,4-ジヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-エタノールを得た。

- 15

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3370, 2935, 2874, 1636, 1131, 756, 701

次いで、製造例 4 6 (2) と同様にして、黄色油状の (3R\*,4R\*)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオールを得た。

- 20 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3386, 2938, 2866, 1438, 1113, 756, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.5-3.0(5H,m), 3.00(2H,t,J=7Hz), 3.2-3.7(1H,m),  
3.56(2H,t,J=6Hz), 3.71(2H,t,J=7Hz), 3.9-4.4(2H,m), 7.20(1H,d,J=8Hz),  
7.28(1H,d,J=5Hz), 7.43(1H,d,J=5Hz), 7.66(1H,s), 7.80(1H,d,J=8Hz)

製造例 4 9

- 25 (3R\*,4R\*)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の (3R\*,4R\*)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3309, 2929, 1718, 1617, 1199, 1104, 702

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 2.8-3.2(6H,m), 3.2-3.8(6H,m), 4.1-4.4(2H,m),  
7.26(1H,d,J=8Hz), 7.39(1H,d,J=5Hz), 7.72(1H,d,J=5Hz), 7.75(1H,s),  
7.90(1H,d,J=8Hz)

製造例 5 0

- 5 1-{2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

製造例 4 6 (1) と同様にして、無色油状の 2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3394,2941,1637,1465,1197,1131,1015,841,759

- 10 次いで、製造例 4 6 (2) と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3386,2940,1466,1430,1198,1131,1015,837,762

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.5-2.4(3H,m), 2.5-3.0(5H,m), 2.99(2H,t,J=7Hz),  
3.59(2H,t,J=6Hz), 3.67(2H,t,J=7Hz), 3.85(3H,s), 4.2-4.4(1H,m),

- 15 6.68(1H,d,J=2Hz), 6.99(1H,s), 7.34(1H,s), 7.54(1H,d,J=2Hz)

製造例 5 1

1-{2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-

- 20 6-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3396,2942,2691,1718,1636,1465,1198,1130,720

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.7-2.3(2H,m), 2.8-3.6(6H,m), 2.91(2H,t,J=6Hz),  
3.5-3.9(4H,m), 3.83(3H,s), 4.2-4.5(1H,m), 6.86(1H,d,J=2Hz), 7.17(1H,s),  
7.43(1H,s), 7.88(1H,d,J=2Hz)

- 25 製造例 5 2

1-{2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

製造例 4 6 (1) と同様にして、無色油状の 2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]-1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-エタノンを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3381, 2944, 1638, 1475, 1201, 1125, 1011, 758

次いで、製造例 4 6 (2) と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3398, 2938, 1475, 1202, 1094, 757, 730

- 5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.5-2.4(3H, m), 2.5-3.0(5H, m), 2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.59(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.86(3H, s), 4.2-4.4(1H, m), 6.65(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, s), 7.35(1H, s), 7.50(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

#### 製造例 5 3

- 10 1-{2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造

製造例 3 9 と同様にして、無色油状の 1-{2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3377, 2938, 2694, 1475, 1202, 1124, 1093, 1011

- 15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.7-2.2(2H, m), 2.8-3.6(6H, m), 2.96(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.5-4.2(4H, m), 3.86(3H, s), 4.3-4.6(1H, m), 6.6-6.7(1H, m), 7.01(1H, s), 7.34(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

#### 製造例 5 4

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミンの製造

- 20 (1) 2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸 1.00g をテトラヒドロフラン 10.0mL に溶解し、5℃に冷却後、1,1'-カルボニルジイミダゾール 1.03g を加え、室温で 1 時間攪拌した。5℃に冷却後、反応混合物にトリエチルアミン 0.88mL および tert-ブチル=3-ピロリジニルカルバメート 1.18g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH4 に調整した後、有機層を分取した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状の tert-ブチル=1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]アセチル}-3-ピロリジニルカルバメート 2.00g を得た。
- 25

(2) 上記の tert-ブチル=1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]アセ

チル}-3-ピロリジニルカルバメート 2.00g をテトラヒドロフラン 2.0mL に溶解し、5℃に冷却後、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 10.6mL を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に 6mol/L 塩酸 3.5mL を加え、3 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整した後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1~15:1)で精製し、淡黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン 1.01g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3358, 2938, 2861, 1438, 1112, 1052, 755, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.2-1.7(1H, m), 1.9-3.0(7H, m), 2.01(2H, s), 3.00(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.3-3.7(1H, m), 3.57(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.71(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 5 5

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン・ニシュウ酸塩

1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン 0.71g を酢酸エチル 3.0mL に溶解し、この溶液に、シュウ酸 0.44g を含む酢酸エチル 4.0mL 溶液を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン・ニシュウ酸塩 1.03g を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3447, 2938, 1406, 1279, 1115, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値 : 1.7-2.5(2H, m), 2.8-3.5(8H, m), 3.5-4.0(5H, m), 7.27(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 5 6

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミンの製造

製造例 5 4 (1) と同様にして、tert-ブチル=1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]アセチル}-3-ピロリジニルカルバメートを得た。

次いで、製造例 5 4 (2) と同様にして、黄色油状の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミンを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3356, 2938, 1467, 1261, 1111, 1030, 882, 769, 740

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.2-1.7(1H, m), 2.02(2H, s), 2.1-3.0(7H, m),

2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.3-3.7(1H, m), 3.57(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.69(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

6.71(1H, dd,  $J=1, 2\text{Hz}$ ), 7.15(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.4-

10 7.5(1H, m), 7.59(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

製造例 5 7

1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジンアミン・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 2952, 1615, 1311, 1127, 769

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.5-1.9(1H, m), 1.8-2.4(1H, m), 2.1-3.0(6H, m),

2.89(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.4-3.8(5H, m), 6.89(1H, dd,  $J=1, 2\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),

7.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.4-7.6(1H, m), 7.94(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

20 製造例 5 8

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールの製造

5-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 1.20g を N,N-ジメチルホルムアミド 12mL に溶解し、この溶液に 3-ピロリジノール 0.82g および炭酸カリウム 1.30g を加え、85℃で 2.5 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=20:1-10:1)で精製し、無色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プ

ロピル}-3-ピロリジノール 0.78g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3386, 2943, 1438, 1106, 1052, 755, 701

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.5-2.0(3H,m), 2.0-3.0(7H,m), 2.98(2H,t,J=7Hz),  
3.49(2H,t,J=6Hz), 3.67(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m), 7.1-7.3(2H,m),

5 7.41(1H,d,J=6Hz), 7.66(1H,s), 7.78(1H,d,J=8Hz)

製造例 5 9

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・  
塩酸塩の製造

製造例 2 1 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)  
10 エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3368, 2937, 2695, 1438, 1108, 821, 764, 708

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.8-2.3(4H,m), 2.3-3.6(6H,m), 2.96(2H,t,J=6Hz),  
3.50(2H,t,J=6Hz), 3.68(2H,t,J=7Hz), 4.3-4.7(1H,m), 7.21(1H,d,J=8Hz),  
7.30(1H,d,J=5Hz), 7.43(1H,d,J=5Hz), 7.67(1H,s), 7.80(1H,d,J=8Hz)

15 製造例 6 0

1-{3-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールの製造

製造例 5 8 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エ  
トキシ]プロピル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3386, 2942, 1467, 1261, 1108, 1030, 883, 740

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.5-2.0(3H,m), 2.0-3.0(7H,m), 2.95(2H,t,J=7Hz),  
3.49(2H,t,J=6Hz), 3.65(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m), 6.71(1H,dd,J=1,2Hz),  
7.14(1H,dd,J=1,8Hz), 7.3-7.5(2H,m), 7.58(1H,d,J=2Hz)

製造例 6 1

1-{3-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸  
25 塩の製造

製造例 3 9 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾフラン-5-イル)エ  
トキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3339, 2941, 2605, 1468, 1262, 1110, 773, 742

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.6-2.4(4H,m), 2.4-4.0(12H,m), 4.4-4.8(1H,m),

6.72(1H,d,J=2Hz), 7.12(1H,d,J=8Hz), 7.3-7.6(2H,m), 7.59(1H,d,J=2Hz)

製造例 6 2

1-{3-[2-(6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールの製造

- 5 製造例 5 8 と同様にして、黄色油状の 1-{3-[2-(6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノールを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3422,2952,1458,1257,1106,838,747,711

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.5-3.0(10H,m), 3.00(2H,t,J=7Hz), 3.4-3.6(2H,m),  
3.68(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(1H,m), 7.23(1H,d,J=5Hz), 7.36(1H,d,J=5Hz),

- 10 7.51(1H,d,J=10Hz), 7.66(1H,d,J=7Hz)

製造例 6 3

1-{3-[2-(6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩の製造

- 15 製造例 3 9 と同様にして、黄色油状の 1-{3-[2-(6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジノール・塩酸塩を得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3377,2954,2702,1458,1257,1107,750,712

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.8-2.3(4H,m), 2.8-3.6(8H,m), 3.53(2H,t,J=6Hz),  
3.69(2H,t,J=7Hz), 4.3-4.4(1H,m), 7.27(1H,d,J=5Hz), 7.39(1H,d,J=5Hz),  
7.52(1H,d,J=10Hz), 7.67(1H,d,J=7Hz)

- 20 製造例 6 4

(3R,4S)-1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3,4-ピロリジンジオールの製造

製造例 5 8 と同様にして、無色油状の(3R,4S)-1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3,4-ピロリジンジオールを得た。

- 25 IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3387,2940,1438,1159,1108,1051,703

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.5-1.9(2H,m), 2.4-2.8(6H,m), 2.98(2H,t,J=7Hz),  
3.47(2H,t,J=6Hz), 3.67(2H,t,J=7Hz), 4.1-4.3(2H,m), 7.20(1H,dd,J=1,8Hz),  
7.27(1H,d,J=5Hz), 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.65(1H,d,J=1Hz), 7.79(1H,d,J=8Hz)

製造例 6 5



(3R,4S)-1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3,4-ピロリジンジオール・塩酸塩の製造

製造例 2 1 と同様にして、無色結晶の(3R,4S)-1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3,4-ピロリジンジオール・塩酸塩を得た。

5 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3381, 2871, 2602, 1120, 808, 768, 718

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.8-2.0(2H,m), 2.8-3.8(12H,m), 3.9-4.3(2H,m),

7.25(1H,dd,J=2,8Hz), 7.39(1H,d,J=5Hz), 7.72(1H,d,J=5Hz),

7.73(1H,d,J=2Hz), 7.90(1H,d,J=8Hz)

製造例 6 6

10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-4-ピペリジノールの製造

製造例 5 8 と同様にして、淡黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-4-ピペリジノールを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3385, 2935, 1438, 1364, 1111, 755, 701

15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.4-2.2(8H,m), 2.1-2.5(2H,m), 2.5-3.0(2H,m),

2.98(2H,t,J=7Hz), 3.48(2H,t,J=6Hz), 3.5-3.8(1H,m), 3.67(2H,t,J=7Hz), 7.1-

7.3(2H,m), 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.66(1H,s), 7.79(1H,d,J=8Hz)

製造例 6 7

20 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-4-ピペリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-4-ピペリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3420, 2866, 1718, 1616, 1190, 1120, 705

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.5-2.0(6H,m), 2.8-3.1(8H,m), 3.4-3.8(1H,m),

25 3.44(2H,t,J=6Hz), 3.64(2H,t,J=6Hz), 7.24(1H,d,J=8Hz), 7.40(1H,d,J=5Hz),

7.6-7.8(2H,m), 7.91(1H,d,J=8Hz)

製造例 6 8

1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノールの製造

2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル=メタンスルホネート 0.80g を N,N-ジメ

チルホルムアミド 8mL に溶解し、この溶液に 3-ピロリジノール 0.45mL およ  
び炭酸カリウム 0.75g を加え、90℃で 2 時間攪拌した。冷却した後、反応混  
合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和  
食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し  
5 た。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=  
8:1-5:1)で精製し、無色油状の 1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリ  
ジノール 0.51g を得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3422, 2938, 1112, 820, 749

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.5-1.9(1H, m), 2.0-2.5(3H, m), 2.5-3.0(4H, m),

10 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.59(2H, t, J=6Hz), 3.75(2H, t, J=7Hz), 4.2-4.4(1H, m), 7.2-  
7.6(4H, m), 7.6-8.0(3H, m)

#### 製造例 6 9

1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチ  
15 ル}-3-ピロリジノール・シュウ酸塩を得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3366, 2945, 1405, 1113, 820, 720

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 1.6-2.3(2H, m), 2.7-3.5(8H, m), 3.5-3.9(4H, m), 4.2-  
4.5(1H, m), 7.4-7.6(3H, m), 7.7-8.0(4H, m)

#### 製造例 7 0

20 (3R, 4S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジ  
ンジオール

2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル=メタンスルホネート  
2.50g を N,N-ジメチルホルムアミド 25mL に溶解し、この溶液に(3R, 4S)-3,4-  
ピロリジンジオール・塩酸塩 1.40g およびトリエチルアミン 4.70mL を加え、  
25 90℃で 1 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加  
え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整し、有機層を分取した。  
有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホル  
ム:メタノール=8:1-5:1)で精製し、黄色油状の(3R, 4S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチ

オフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール 0.84g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3390, 2940, 1438, 1111, 1050, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.5-3.0(6H, m), 3.00(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
3.70(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.0-4.3(2H, m), 7.21(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
5 7.43(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 7 1

(3R,4S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール・塩酸塩の製造

製造例 2 1 と同様にして、無色結晶の(3R,4S)-1-{2-[2-(1-ベンゾチオフエン  
10 -5-イル)エトキシ]エチル}-3,4-ピロリジンジオール・塩酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3194, 2854, 1365, 1348, 1130, 1111, 820, 712

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値 : 2.8-4.0(12H, m), 3.9-4.3(2H, m), 7.2-7.5(2H, m), 7.7-  
8.2(3H, m)

#### 製造例 7 2

15 tert-ブチル=1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニルカルバメートの製造

3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル=メタンスルホネート  
0.70g を N,N-ジメチルホルムアミド 7mL に溶解し、この溶液に tert-ブチル  
=3-ピロリジニルカルバメート・炭酸塩 1.03g およびトリエチルアミン 1.86mL  
20 を加え、90℃で 2 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エ  
チルを加え、6mol/L 塩酸で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水  
および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、  
減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の tert-ブチル=1-{3-[2-(1-ベンゾチオフエン  
-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニルカルバメート 1.12g を得た。

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.2-1.9(3H, m), 1.44(9H, s), 1.9-3.0(7H, m),  
2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.49(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.67(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.0-4.3(1H, m),  
7.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s),  
7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 7 3

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミンの製造

tert-ブチル=1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニルカルバメート 1.12g を酢酸エチル 7.0mL に溶解し、この溶液に  
5 6mol/L 塩酸 1.86mL を加え、1 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1-20:1)で精製し、淡黄色油状  
10 の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミン 0.38g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3357, 2937, 2861, 2796, 1146, 1108, 755, 701

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.2-1.9(4H, m), 1.9-2.8(7H, m), 2.97(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3.48(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.66(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
15 7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.64(1H, s), 7.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

製造例 7 4

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミン・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミン・シュウ酸塩を得た。  
20

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 2871, 1614, 1310, 1122, 766

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.5-1.9(2H, m), 1.9-2.9(8H, m), 2.92(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3.3-3.7(1H, m), 3.43(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.62(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.25(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, s), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

25 製造例 7 5

N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)アセトアミドの製造

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミン 0.50g を塩化メチレン 5mL に溶解し、 $-60^\circ\text{C}$  に冷却後、この溶液にトリエ

チルアミン 0.27mL およびアセチルクロリド 0.14mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=

5 50:1-10:1)で精製し、黄色油状の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)アセトアミド 0.55g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2946, 1654, 1560, 1110, 757, 702

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.5-1.7(1H, m), 1.7-1.8(2H, m), 1.94(3H, s),

2.13(1H, q,  $J=9\text{Hz}$ ), 2.2-2.3(1H, m), 2.4-2.5(3H, m), 2.59(1H, dd,  $J=2, 10\text{Hz}$ ),

10 2.86(1H, dt,  $J=4, 9\text{Hz}$ ), 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.49(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),

3.67(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.3-4.5(1H, m), 5.8-5.9(1H, m), 7.22(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ),

7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 7 6

N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)

15 アセトアミド・塩酸塩の製造

製造例 2 1 と同様にして、淡褐色結晶の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)アセトアミド・塩酸塩を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2868, 2475, 1664, 1542, 1343, 1117, 711

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.9-2.1(3H, m), 2.05(3H, s), 2.3-2.4(1H, m), 2.4-2.5(1H, m),

20 2.6-2.7(1H, m), 2.8-2.9(2H, m), 2.97(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.4-3.5(1H, m),

3.51(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.6-3.7(1H, m), 3.70(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.6-4.8(1H, m),

7.22(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.46(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s),

7.81(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 7 7

25 N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)  
メタンスルホンアミド製造

製造例 7 5 と同様にして、黄色油状の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)メタンスルホンアミドを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 2927, 2856, 1320, 1148, 1110, 756

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.6-1.8(3H,m), 2.1-2.3(2H,m), 2.44(2H,t,J=7Hz),  
 2.50(1H,dd,J=6,10Hz), 2.60(1H,dd,J=3,10Hz), 2.77(1H,dt,J=4,9Hz),  
 2.94(3H,s), 2.99(2H,t,J=7Hz), 3.48(2H,t,J=6Hz), 3.68(2H,t,J=7Hz), 3.9-  
 4.0(1H,m), 4.6-4.8(1H,m), 7.22(1H,dd,J=1,8Hz), 7.28(1H,d,J=5Hz),  
 5 7.42(1H,d,J=5Hz), 7.67(1H,d,J=1Hz), 7.79(1H,d,J=8Hz)

#### 製造例 7 8

N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)  
 メタンスルホンアミド・シュウ酸塩の製造

製造例 1 7 と同様にして、無色結晶の N-(1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イ  
 10 ル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジニル)メタンスルホンアミド・シュウ酸塩を  
 得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3250,2868,1718,1314,1165,1119,707

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 1.8-2.0(3H,m), 2.2-2.3(1H,m), 2.93(2H,t,J=7Hz),  
 2.97(3H,s), 3.0-3.1(3H,m), 3.1-3.2(1H,m), 3.2-3.3(1H,m), 3.4-3.5(1H,m),  
 15 3.45(2H,t,J=6Hz), 3.63(2H,t,J=7Hz), 4.0-4.1(1H,m), 7.26(1H,dd,J=1,8Hz),  
 7.40(1H,d,J=5Hz), 7.4-7.6(1H,m), 7.72(1H,d,J=5Hz), 7.74(1H,d,J=1Hz),  
 7.90(1H,d,J=8Hz)

#### 製造例 7 9

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピ  
 20 ロリジンアミンの製造

1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-ピロリジンアミ  
 ン 0.43g をメタノール 8.6mL に溶解し、5℃に冷却後、この溶液に 37%ホル  
 マリン 0.35mL および水素化ホウ素ナトリウム 0.09g を加え、室温で 17 時間  
 攪拌した。氷冷下、反応混合物に 2mol/L 塩酸 2.6mL を加え、室温で 30 分間  
 25 攪拌した後、水および酢酸エチルを加え、水層を分取した。水層に酢酸エチル  
 を加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH9.5 に調整し、有機層を分取し  
 た。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に  
 溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:  
 メタノール=50:1-10:1)で精製し、黄色油状の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-

イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミン 0.39g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2945, 2862, 2786, 1458, 1111, 700

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.6-1.8(3H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.20(6H, s), 2.2-2.3(1H, m),  
2.3-2.5(2H, m), 2.50(1H, dt,  $J=8, 12\text{Hz}$ ), 2.7-2.8(2H, m), 2.8-2.9(1H, m),  
5 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.49(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.67(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
7.22(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
7.67(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 8 0

10 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミン・二塩酸塩の製造

15 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミン 0.39g を酢酸エチル 4.0mL に溶解し、この溶液に 3.25mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 0.80mL を加え、室温で 1 時間、さらに 5℃ で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、無色結  
15 晶の 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミン・二塩酸塩 0.32g を得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 2936, 1437, 1101, 701

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.9-2.1(2H, m), 2.4-2.6(2H, m), 2.84(6H, s),  
2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.1-3.2(2H, m), 3.4-3.9(4H, m), 3.54(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ),  
20 3.72(2H, dt,  $J=3, 7\text{Hz}$ ), 4.2-4.3(1H, m), 7.24(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.35(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
7.43(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s), 7.84(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 参考例 1

3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]-1-プロパノールの製造

25 2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)-1-エタノール 2.2g をトルエン 2.2mL および 50%(W/V)水酸化ナトリウム水溶液 8.8mL に懸濁し、2-(3-クロロプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン 4.41g および硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム 0.42g を加え、2 時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物に水およびトルエンを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、減圧下に溶媒を留去し、淡褐色油

状の 2-[3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]プロポキシ]テトラヒドロ-2H-ピランおよび 2-(3-クロロプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピランの混合物 6.50g を得た。

- この混合物 6.50g をメタノール 8.0mL に溶解し、水 8.0mL および p-トルエン  
5 スルホン酸・一水和物 0.70g を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物  
に、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取し  
た。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ト  
ルエン:酢酸エチル=4:1-3:1)で精製し、油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イ  
10 ル)エトキシ]-1-プロパノール 1.42g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3394, 2943, 2867, 1413, 1110, 761

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.81(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.1(1H, brs), 3.26(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3.63(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.69(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.76(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.0-7.4(2H, m),  
7.45(2H, s), 7.77(1H, dd,  $J=2, 7\text{Hz}$ )

15 参考例 2

参考例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

・ 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エトキシ]-1-プロパノール

- NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.68(1H, brs), 1.86(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.17(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
3.67(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.76(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.07(1H, s), 7.2-7.4(2H, m),  
20 7.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

・ 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)エトキシ]-1-プロパノール

- IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3395, 2942, 2867, 1427, 1113, 762, 732  
NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.83(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.27(1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.13(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3.65(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.74(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.78(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.18(1H, s),  
25 7.34(1H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 7.76(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ ),  
7.86(1H, dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ )

・ 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]-1-プロパノール

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3398, 2939, 2866, 1438, 1110, 704

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.82(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.29(1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.00(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),



3.64(2H,t,J=6Hz), 3.71(2H,t,J=7Hz), 3.73(2H,q,J=6Hz),  
 7.22(1H,dd,J=1,8Hz), 7.28(1H,d,J=5Hz), 7.42(1H,d,J=5Hz),  
 7.66(1H,d,J=1Hz), 7.80(1H,d,J=8Hz)

・3-[2-(1-ベンゾチオフェン-6-イル)エトキシ]-1-プロパノール

5 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 3389,2942,2865,1397,1111,819,693

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.82(2H,qn,J=6Hz), 2.24(1H,t,J=6Hz), 3.00(2H,t,J=7Hz),  
 3.64(2H,t,J=6Hz), 3.71(2H,t,J=7Hz), 3.74(2H,q,J=6Hz), 7.21(1H,d,J=8Hz),  
 7.28(1H,d,J=5Hz), 7.38(1H,d,J=5Hz), 7.70(1H,s), 7.75(1H,d,J=8Hz)

・3-[2-(1-ベンゾチオフェン-7-イル)エトキシ]-1-プロパノール

#### 10 参考例 3

4-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェンの製造

3-[2-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)エトキシ]-1-プロパノール 1.40g を塩化メチレン 7.0mL に溶解し、塩化チオニル 1.10mL および N,N-ジメチルホルムアミド 0.05mL を加え、5 時間加熱還流した。次いで、減圧下に溶媒を留去した。

15 残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、黄色油状の 4-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン 1.43g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 2867,1413,1113,760

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.99(2H,qn,J=6Hz), 3.23(2H,t,J=7Hz), 3.58(2H,t,J=6Hz),  
 3.59(2H,t,J=6Hz), 3.75(2H,t,J=7Hz), 7.18(1H,dd,J=2,7Hz),  
 7.29(1H,t,J=7Hz), 7.1-7.3(2H,m), 7.45(2H,s), 7.76(1H,dd,J=2,8Hz)

#### 参考例 4

参考例 3 と同様にして以下の化合物を得た。

・2-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.04(2H,qn,J=6Hz), 3.16(2H,t,J=7Hz), 3.62(2H,t,J=6Hz),  
 3.66(2H,t,J=6Hz), 3.75(2H,t,J=7Hz), 7.06(1H,s), 7.25(1H,dt,J=1,7Hz),  
 7.30(1H,dt,J=1,7Hz), 7.67(1H,dd,J=1,7Hz), 7.77(1H,dd,J=1,7Hz)

・3-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフェン

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 2865,1427,1115,762,732

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  値 : 2.02(2H, qn, J=6Hz), 3.13(2H, t, J=7Hz), 3.61(2H, t, J=6Hz), 3.62(2H, t, J=6Hz), 3.79(2H, t, J=7Hz), 7.19(1H, s), 7.34(1H, dt, J=1, 7Hz), 7.39(1H, dt, J=1, 7Hz), 7.77(1H, dd, J=1, 7Hz), 7.86(1H, dd, J=1, 7Hz)

・ 5-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフエン

5 IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 2864, 1438, 1113, 755, 701

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  値 : 2.01(2H, qn, J=6Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.59(2H, t, J=6Hz), 3.61(2H, t, J=6Hz), 3.70(2H, t, J=7Hz), 7.22(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.68(1H, d, J=1Hz), 7.79(1H, d, J=8Hz)

・ 6-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフエン

10 IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 2864, 1113, 820, 761, 695, 652

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  値 : 2.00(2H, qn, J=6Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.58(2H, t, J=6Hz), 3.61(2H, t, J=6Hz), 3.70(2H, t, J=7Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.37(1H, d, J=5Hz), 7.72(1H, s), 7.73(1H, d, J=8Hz)

・ 7-[2-(3-クロロプロポキシ)エチル]-1-ベンゾチオフエン

15 IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 2866, 1460, 1395, 1115, 795, 701

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  値 : 2.00(2H, qn, J=6Hz), 3.17(2H, t, J=7Hz), 3.60(4H, t, J=6Hz), 3.82(2H, t, J=7Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.33(1H, t, J=8Hz), 7.35(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz)

#### 参考例 5

20 3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル=メタンスルホネートの製造

3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]-1-プロパノール 2.03g を塩化メチレン 16.8mL に溶解し、氷冷下、この溶液にメタンスルホニルクロリド 2.43mL、トリエチルアミン 4.37mL および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0.10g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンおよび水を加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、3-[2-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)エトキシ]プロピル=メタンスルホネート

1.40g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 2937, 2866, 1352, 1174, 1114, 943, 705, 529

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.97(2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.81(3H, s), 2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

3.54(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.26(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

5 7.20(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),

7.65(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

参考例 6

2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]酢酸および 2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]酢酸の製造

10 (1) 2,4-ジメトキシフェネチル=アセテートの製造

2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-エタノール 15.0g を塩化メチレン 150mL に溶解し、氷冷下、この溶液に無水酢酸 9.32mL、トリエチルアミン 13.8mL および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0.10g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、6mol/L 塩酸で pH1.5 に調整  
15 した後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製し、無色油状の 2,4-ジメトキシフェネチル=アセレート 17.2g を得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 2958, 1736, 1509, 1243, 1035, 834

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.03(3H, s), 2.87(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.80(6H, s),

4.22(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.41(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.46(1H, s), 7.05(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

同様にして 2,5-ジメトキシフェネチル=アセレートを得た。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$  : 2952, 1736, 1502, 1226, 1048, 802, 710

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.01(3H, s), 2.90(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.74(3H, s), 3.76(3H, s),

25 4.25(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.74(3H, s)

(2) 5-アセチル-2,4-ジメトキシフェネチル=アセテートの製造

2,4-ジメトキシフェネチル=アセレート 17.0g を塩化メチレン 170mL に溶解し、氷冷下、この溶液にアセチルクロリド 5.93mL および塩化アルミニウム 12.1g を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、有機層を

分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え、析出晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥し、黄色結晶の 5-アセチル-2,4-ジメトキシフェネチル=アセテート 13.9g を得た。

- 5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 2.01(3H,s), 2.57(3H,s), 2.88(2H,t,J=7Hz), 3.90(3H,s), 3.93(3H,s), 4.21(2H,t,J=7Hz), 6.42(1H,s), 7.68(1H,s)

同様にして 4-アセチル-2,5-ジメトキシフェネチル=アセテートを得た。

(3) 5-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェネチル=アセテートの製造

- 5-アセチル-2,4-ジメトキシフェネチル=アセテート 13.9g をアセトニトリル  
10 70mL に溶解し、氷冷下、この溶液に塩化アルミニウム 13.9g および沃化ナトリウム 7.82g を加え、50℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 5-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェネチル=アセテート 13.3g  
15 を得た。

同様にして 4-アセチル-5-ヒドロキシ-2-メトキシフェネチル=アセテートを得た。

(4) 1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノールの製造

- 上記の 5-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェネチル=アセテート 13.3g  
20 をエタノール 30mL に溶解し、この溶液に 5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 21mL を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整した後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え、析出晶を濾取し、ジイソ  
25 プロピルエーテルで洗浄した後、乾燥し、黄色結晶の 1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン 8.30g を得た。

同様にして 1-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)-5-メトキシフェニル]-1-エタノンを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.6-1.8(1H,m), 2.61(3H,s), 2.90(2H,t,J=7Hz), 3.8-

4.1(2H,m), 3.84(3H,s), 6.84(1H,s), 7.06(1H,s), 11.98(1H,s)

(5) 2-ブロモ-1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノールの製造

1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノール

5 10.0g を塩化メチレン 100mL に溶解し、この溶液に臭素 2.94mL を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に導入し、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、黄色油状の 2-ブロモ-1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノール 16.4g を得た。

10 同様にして 2-ブロモ-1-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)-5-メトキシフェニル]-1-エタノールを得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3376, 2941, 1644, 1496, 1243, 1034, 757, 690

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.5-1.8(1H,m), 2.91(2H,t,J=7Hz), 3.8-4.1(2H,m), 3.85(3H,s), 4.40(2H,s), 6.89(1H,s), 7.07(1H,s), 11.51(1H,s)

15 (6) 2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-エタノール

上記の 2-ブロモ-1-[2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノール 16.4g をメタノール 70mL に溶解し、この溶液に酢酸ナトリウム 17.3g を加え、5 分間加熱還流した。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、  
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をメタノール 150mL に溶解し、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 6.30g を分割添加し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、この溶液に 6mol/L 塩酸を加え pH1 に調整し、さらに室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄  
25 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=4:1）で精製し、淡黄色結晶の 2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-エタノール 1.48g を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.79(1H,brs), 2.97(2H,t,J=7Hz), 3.84(2H,t,J=7Hz), 3.86(3H,s), 6.66(1H,d,J=3Hz), 7.03(1H,s), 7.35(1H,s), 7.51(1H,d,J=3Hz)

同様にして 2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)-1-エタノールを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 2.04(1H,brs), 2.98(2H,t,J=6Hz), 3.86(2H,t,J=6Hz),  
3.86(3H,s), 6.68(1H,d,J=2Hz), 7.02(1H,s), 7.31(1H,s), 7.55(1H,d,J=2Hz)

(7) 2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]酢酸の製造

- 5     2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-エタノール 1.75g を tert-ブタノール 7.0mL および N,N-ジメチルホルムアミド 1.75mL の混合液に溶解し、氷冷下、この溶液に 1-クロロアセチルピペリジン 2.2g および tert-ブトキシカリウム 1.54g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整した後、有機層を
- 10 分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を 90%エタノール水溶液 10.5mL に溶解し、水酸化ナトリウム 0.91g を加え、3 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整した後、有機層を分取した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテル
- 15 を加え、析出晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥し、黄色結晶の 2-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-5-イル)エトキシ]酢酸 1.42g を得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 2939,1734,1426,1252,1200,1148,1094,1022,771

- NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 2.88(2H,t,J=7Hz), 3.64(2H,t,J=7Hz), 3.82(3H,s),  
20 4.01(2H,s), 6.81(1H,d,J=2Hz), 7.22(1H,s), 7.44(1H,s), 7.82(1H,d,J=2Hz)

同様にして 2-[2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-6-イル)エトキシ]酢酸を得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 2942,1731,1466,1431,1249,1132,1013,955,832,760

- NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 2.90(2H,t,J=7Hz), 3.66(2H,t,J=7Hz), 3.82(3H,s),  
25 4.02(2H,s), 6.86(1H,d,J=2Hz), 7.15(1H,s), 7.46(1H,s), 7.88(1H,d,J=2Hz)

## 25 参考例 7

3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸の製造

(1) 2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-1-エタノール 4.60g に水酸化カリウム 29mg、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム 83mg およびアクリル酸 tert-ブチル 5.67mL を加え、45~50℃で 2 時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水お

よびトルエンを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整し、有機層を分取した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、無色油状の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 tert-ブチル 7.70g を得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 2978,2867,1729,1368,1159,1112,702

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.43(9H,s), 2.49(2H,t,J=6Hz), 2.99(2H,t,J=7Hz), 3.70(2H,t,J=6Hz), 3.70(2H,t,J=7Hz), 7.21(1H,dd,J=2,8Hz),

7.27(1H,dd,J=1,5Hz), 7.41(1H,d,J=5Hz), 7.6-7.7(1H,m), 7.78(1H,d,J=8Hz)

(2) 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 tert-ブチル 7.60g をトルエン 22.8mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸・一水和物 94mg を加え、6 時間還流した。冷却した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をトルエン-シクロヘキサン混液 (1:4、23mL) から結晶化し、淡赤色結晶の 3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピオン酸 5.30g を得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2860,1719,1273,1128,706

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 2.63(2H,t,J=6Hz), 3.00(2H,t,J=7Hz), 3.73(2H,t,J=7Hz), 3.74(2H,t,J=6Hz), 7.20(1H,dd,J=1,8Hz), 7.28(1H,dd,J=1,5Hz),

7.41(1H,d,J=5Hz), 7.6-7.7(1H,m), 7.79(1H,d,J=8Hz)

#### 製剤例 1

成分 (i) : 1-{3-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]プロピル}-3-アゼチジノール・マレイン酸塩 (以下、化合物 A) 50mg、乳糖 20mg、とうもろこし澱粉 25mg およびアビセル PH 101 (旭化成社製) 40mg の混合物

成分 (ii) : [コリドン CL (BASF 社製) 10mg、アビセル PH 302 (旭化成社製) 10mg、軽質無水ケイ酸 18mg およびステアリン酸マグネシウム 2mg

成分 (i) をポリビニルピロリドン K 30 の 5% 水溶液で練合し、60℃で乾燥した後、成分 (ii) を混合し、1錠重量 175mg、直径 8mm の円形錠に打錠し、化合物 A を 50mg 含有する錠剤を得る。

## 製剤例 2

成分 (i) : 化合物 A 50mg、乳糖 20mg、とうもろこし澱粉 53mg の混合物

成分 (ii) : コリドン C L (B A S F 社製) 7mg、アビセル P H 3 0 2 (旭化成社製) 18mg、ステアリン酸マグネシウム 2mg

- 5 成分 (i) をポリビニルピロリドン K 3 0 の 5% 水溶液で練合し、60℃で乾燥した後、成分 (ii) を混合し、1 カプセル当たり 150mg を 3 号ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得る。

## 製剤例 3

- 10 化合物 A 1g を秤量し、これに注射用水(日局)80mL を加え溶解させる。本溶液に 0.1mol/L リン酸 2 水素ナトリウム水溶液および 0.1mol/L リン酸ナトリウム水溶液を加えて、p H 7.5 に調整した後、等張化剤として塩化ナトリウムを適量加え、さらに注射用水を加えて正確に 100mL とする。この溶液を無菌環境下、メンブランフィルター(孔径 0.2 $\mu$ m)にて濾過することにより点眼用液剤を得る。本液剤を無菌環境下ポリエチレン製点眼ビン(容量 5mL)に充填、  
15 閉塞して化合物 A を 1w/v% で含有する点眼剤を得る。

## 製剤例 4

- 20 化合物 A 1g を秤量し、これに注射用水(日局)80mL を加え溶解させる。本溶液に 0.1mol/L リン酸 2 水素カリウム水溶液および 0.1mol/L リン酸水素 2 ナトリウム水溶液を加えて、p H 7.5 に調整した後、等張化剤として塩化ナトリウムを適量加え、さらに注射用水を加えて正確に 100mL とする。この溶液を無菌環境下、メンブランフィルター(孔径 0.2 $\mu$ m)にて濾過することにより点眼用液剤を得る。本液剤を無菌環境下ポリエチレン製点眼ビン(容量 5mL)に充填、閉塞して化合物 A を 1w/v% で含有する点眼剤を得る。

## 産業上の利用可能性

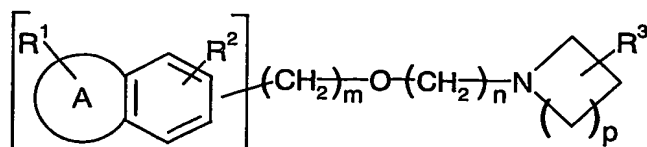
- 25 一般式 [1] で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩は、網膜神経細胞保護作用を示すことことから、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症、未熟児網膜症などの網膜神経疾患の予防および／または治療剤として有用である。



## 請求の範囲

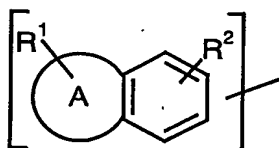
1. 以下の一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有することを特徴とする網膜神経疾患の予防および／または治療剤

一般式〔1〕

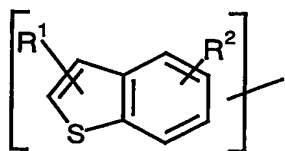


「式中、 $R^1$ および $R^2$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を； $R^3$ は、置換されていてもよいアルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノまたはヒドロキシル基を；A環は、5員もしくは6員の芳香族複素環またはベンゼン環を；mおよびnは、1～6の整数を；pは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

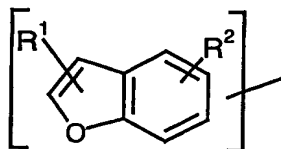
2. 請求項1の一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体における



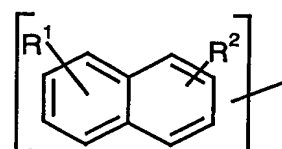
で表される部分が、以下 (A)、(B)、(C) のいずれかである請求項1の網膜神経疾患の予防および／または治療剤。



(A)



(B)



(C)

3.  $R^1$ が、水素原子； $R^2$ が、水素原子、ハロゲン原子またはアルコキシ基である請求項1または2の網膜神経疾患の予防および／または治療剤。

4. mが、2；nが、2～3の整数；およびpが、1～2の整数である請求項

1 ～ 3 の網膜神経疾患の予防および／または治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005355

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/397, 31/40, 31/4025, 31/435, 31/4525, 31/4535,  
A61P9/10, 27/02//C07D205/04, 207/10, 211/36, 405/12, 409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/397, 31/40, 31/4025, 31/435, 31/4525, 31/4535,  
C07D205/04, 207/10-207/14, 211/36-211/44, 405/12, 409/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/35647 A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 01 May, 2003 (01.05.03), Claims (Family: none)	1-4
A	WO 02/100833 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 19 December, 2002 (19.12.02), Claims (Family: none)	1-4
A	WO 02/30420 A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 18 April, 2002 (18.04.02), Claims & EP 1325744 A1 & CA 2424585 A	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 June, 2004 (04.06.04)

Date of mailing of the international search report  
22 June, 2004 (22.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/397, 31/40, 31/4025, 31/435, 31/4525, 31/4535, A61P9/10, 27/02  
//C07D205/04, 207/10, 211/36, 405/12, 409/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/397, 31/40, 31/4025, 31/435, 31/4525, 31/4535, C07D205/04, 207/10-207/14, 211/36-211/44, 405/12, 409/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 03/35647 A1 (富山化学工業株式会社) 2003. 05. 01, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-4
A	WO 02/100833 A1 (住友製薬株式会社) 2002. 12. 19, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-4
A	WO 02/30420 A1 (富山化学工業株式会社) 2002. 04. 18, 特許請求の範囲 & EP 1325744 A1 & CA 2424585 A	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 06. 2004

国際調査報告の発送日

22. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

關 政立

4C

8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452